

University of Groningen

**Een klinisch en epidemiologisch onderzoek naar de betekenis van bronchiale hyperreactiviteit bij kinderen met chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA)**

Knol, Klaas

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
1965

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Knol, K. (1965). *Een klinisch en epidemiologisch onderzoek naar de betekenis van bronchiale hyperreactiviteit bij kinderen met chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA)*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

**Een klinisch en epidemiologisch onderzoek  
naar de betekenis van bronchiale  
hyperreactiviteit bij kinderen met chronische  
aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA)**

**A clinical and epidemiological study of the significance of bronchial  
hyperreactivity in children with chronic non specific  
lung disease (CNSLD)**

**(with a summary in English)**

**K. Knol**

## ERRATUM

Verbeterde tabel no. 54 van proefschrift K. Knol

Tabel 54.

CARA-frequentie bij 1824 uit 475 willekeurige huwelijken geboren kinderen bij dominante overerving met een genenfrequentie van 0,13.

	Te verwachten bij dominante overerving met vol- ledige penetrantie	Te verwachten bij domi- nante overdracht met 40% penetrantie	Bij de enquête gevonden aantal
Totaal: 1824	456	183	257
	$(= p^2 + 2pq)$		

EEN KLINISCH EN EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK NAAR  
DE BETEKENIS VAN BRONCHIALE HYPERREACTIVITEIT  
BIJ KINDEREN MET CHRONISCHE ASPECIFIEKE  
RESPIRATOIRE AANDOENINGEN (CARA)



## STELLINGEN

### I

De registratie van oesophagusdrukveranderingen vormt een goede indicator voor de bepaling van bronchiale hyperreactiviteit bij jonge kinderen.

### II

De frequentie van CARA (astma en chronische bronchitis) bij kinderen is veel hoger dan uit de tot heden gepubliceerde literatuur blijkt.

### III

Bij de beschouwingen over de genetische achtergronden van CARA (astma en chronische bronchitis) is tot nu toe onvoldoende rekening gehouden met de grote groep patienten met geringe klachten.

### IV

Er is geen verband tussen CARA en laryngitis subglottica.

### V

Het verdient aanbeveling bij kinderen, bij wie wegens een aangeboren hartgebrek angiocardiographie wordt verricht, aan het einde van dit onderzoek een buikoverzichtsfoto te maken, teneinde een eventueel tevens aanwezige afwijking van de urineafvoerwegen op te sporen.

### VI

Bij kinderen met neuspoliepen behoort, ter uitsluiting van mucoviscidosis, een zweetest te worden uitgevoerd.

### VII

Een nauwkeurige inspectie van de placenta, de vruchtvliezen en de navelstreng, is van betekenis voor het vroegtijdig opsporen van aangeboren afwijkingen bij de pasgeborene.

---



## VIII

De chromolymphographie met behulp van aan lipiodol-ultrafluide toegevoegd chlorophyll is af te raden.

## IX

Voor een juiste behandeling van zuigelingen met het „respiratory distress syndroom” dient, omdat andere dan met hyaliene-membranenvorming gepaard gaande afwijkingen hetzelfde klinisch beeld kunnen veroorzaken, zo enigszins mogelijk een thoraxfoto te worden gemaakt.

## X

Het als routine voorschrijven van een vetarm diët bij patienten met leverziekten is onjuist.

## XI

Bij kinderen met een onbegrepen progressieve aandoening van de hersenstam moet, vooral bij familiair voorkomen van deze aandoening, de mogelijkheid van een op het syndroom van Wernicke gelijkende encephalopathie worden overwogen.

## XII

Subspecialisatie binnen de kindergeneeskunde is noodzakelijk.

## XIII

In de landelijke confessionele dagbladers wordt, ook in de regionale edities, het belang van een ruime berichtgeving over plaatselijke gebeurtenissen onderschat.





RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

Een klinisch en epidemiologisch onderzoek  
naar de betekenis van bronchiale  
hyperreactiviteit bij kinderen met chronische  
aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA)

A clinical and epidemiological study of the significance of bronchial  
hyperreactivity in children with chronic non specific  
lung disease (CNSLD)

(with a summary in English)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. F. H. L. VAN OS,

HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN,

IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP MAANDAG 10 MEI 1965,

DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

KLAAS KNOL

GEBOREN TE GRONINGEN

1965

DRUKKERIJ VAN DENDEREN

GRONINGEN

Promotor: Prof. Dr. N. G. M. ORIE

Aan mijn ouders  
Aan Miene  
en onze kinderen:  
Egge, Noortje, Margriet, Jacobientje  
en JanJaap

---

VERBUM DOMINI  
LUCERNA PEDIBUS NOSTRIS

## VOORWOORD

Bij de voltooiing van dit proefschrift dank ik allereerst U, Vader en Moeder, die zoveel voor mij hebt gedaan en die door Uw warme belangstelling een voortdurende stimulans voor mijn werk bent geweest.

U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren, Lectoren en andere Docenten van de Medische Faculteit aan de Groninger Universiteit dank ik voor het genoten onderwijs.

Hooggeleerde Orie, Hooggeachte Promotor, voor mij is het een eer dat ik, door Uw leiding bij de bewerking van dit proefschrift, mij tot Uw leerlingen mag rekenen. Uw grote kennis en werkkraft hebben op mij een diepe indruk gemaakt. Voor de immer beminlijke wijze, waarop U mijn „kompas” voor dit proefschrift verschillende keren bijstelde, ben ik U zeer erkentelijk.

Hooggeleerde Jonxis, U dank ik zeer hartelijk voor Uw hulp en leiding tijdens mijn vorming tot kinderarts. Uw scherpe visie op de noodzakelijke ontwikkeling binnen de kindergeneeskunde heeft in sterke mate de door mij gekozen loopbaan beïnvloed. Ik beschouw het als een groot voorrecht tot de staf van Uw Kliniek te mogen behoren.

Zeergeleerde de Vries, Beste Klaas, hartelijk dank voor de vele hulp en vriendschap, die ik van jou ontving. Je liet mijn aanslagen, die vaak op ongelegen ogenblikken op je tijd en aandacht werden gepleegd, vrijwel steeds gelukken. Ik verheug me er op dat we, na de zoveel tijd eisende voorbereiding van dit proefschrift, onze samenwerking weer zullen kunnen voortzetten.

Te kunnen werken in een kring van vrienden is een secundaire arbeidsvoorwaarde van onschatbare betekenis. U, Collegae van de Kinderkliniek en van de Afdeling Longziekten van de Interne Kliniek, dank ik hartelijk voor deze vriendschap.

Dr. Boi-Doku, Dear Fred, my sincere thanks for your help in correcting the translation of my summary.

Geachte Mejuffrouw Possel, Beste Jenny, ik ben je zeer erkentelijk voor de wijze waarop je, door weer en wind, het wel eens eentonig wordende werk voor de enquête hebt gedaan. Daarnaast mijn hartelijke dank voor het typen van het manuscript en de tabellen.

Geachte Heer Cappon, Beste Hans, heel veel waardering heb ik voor de manier waarop je de tekeningen voor dit proefschrift hebt verzorgd.

Zonder de subsidie, waarmee het „Nederlands Astma Fonds” gedurende twee jaar mijn onderzoek steunde, zou een groot gedeelte van dit werk niet zijn uitgevoerd. Het is mijn overtuiging, dat het vele werk dat door U, Weledelgestrengte Katan en door Uw medewerkers wordt verricht, een belangrijke bijdrage vormt voor de astmabestrijding in ons land.

Het schrijven van dit proefschrift werd mij mogelijk gemaakt doordat jij, Miene, vooral de laatste maanden, met zoveel toewijding mij hebt geholpen en zonodig bemoedigd. Je hebt je daarvoor erg veel moeten ontfemen, terwijl de zorg voor onze kinderen vrijwel helemaal op jouw schouders kwam. Niemand zal mij euvel duiden, dat ik je daarvoor buiten dit voorwoord om zal bedanken.

## INHOUD

### HOOFDSTUK I

Inleiding; definiëring en aetiologie van CARA; het begrip bronchiale hyperreactiviteit . . . . .	1
§ 1. Inleiding . . . . .	1
§ 2. De definiëring van CARA . . . . .	3
§ 3. De aetiologie van CARA . . . . .	9
§ 4. Bronchiale hyperreactiviteit . . . . .	12

### HOOFDSTUK II

Doel en opzet van het onderzoek . . . . .	15
§ 1. Hyperreactiviteitsbepaling bij jonge kinderen . . . . .	15
§ 2. Hyperreactiviteitsbepaling bij kinderen, die wegens CARA in de Kinderkliniek opgenomen waren . . . . .	16
§ 3. Hyperreactiviteitsonderzoek bij een aselechte groep schoolkinderen . . . . .	17
§ 4. CARA en erfelijkheid . . . . .	18

### HOOFDSTUK III

De mogelijkheden tot bepaling van bronchiale hyper- reactiviteit bij kinderen . . . . .	19
§ 1. De gebruikte stoffen . . . . .	19
§ 2. De verschillende methoden van hyperreactiviteits- bepaling . . . . .	19
§ 3. De oesophagusdrukregistratie . . . . .	20
§ 4. Enkele voorbeelden van hyperreactiviteitsbepaling met behulp van oesophagusdrukregistratie . . . . .	29
§ 5. Vergelijking van 2 methoden voor hyperreactiviteits- onderzoek: oesophagusdrukregistratie en spirometrie . . . . .	37
§ 6. De reproduceerbaarheid van histaminedrempelwaarden . . . . .	45

### HOOFDSTUK IV

Hyperreactiviteitsbepaling bij een groep klinisch behandelde kinderen met CARA en bij een controle groep . . . . .	48
§ 1. Inleiding . . . . .	48
§ 2. De opzet en uitvoering van het onderzoek . . . . .	49
§ 3. De resultaten van het onderzoek . . . . .	52
I. De specificiteit van bronchiale hyperreactiviteit . . . . .	52
II. Hyperreactiviteit en leeftijd . . . . .	56
III. Hyperreactiviteit en geslacht . . . . .	57
IV. Hyperreactiviteit en allergie . . . . .	58
V. Hyperreactiviteit en de ernst van de ziektever- schijnselen bij CARA . . . . .	63
VI. Hyperreactiviteit, allergie en longfunctie bij de verschillende klinisch te onderscheiden CARA- manifestaties . . . . .	71
VII. Hyperreactiviteit en bronchusinfecties . . . . .	80
§ 4. Discussie . . . . .	85
§ 5. De betekenis van het hyperreactiviteitsonderzoek voor de kliniek van chronische aspecifieke respiratoire aan- doeningen . . . . .	90



## HOOFDSTUK V

Een onderzoek naar het vóórkomen van CARA en hyperreactiviteit bij een aselechte groep schoolkinderen . . . . .	94
§ 1. Inleiding . . . . .	94
§ 2. Literatuuroverzicht . . . . .	94
§ 3. Uitvoering van het onderzoek . . . . .	97
§ 4. Resultaten van het onderzoek . . . . .	98
A. De enquête . . . . .	98
B. Hyperreactiviteitsonderzoek bij enkele groepen Groninger schoolkinderen . . . . .	112
C. Vergelijking van de resultaten van het onderzoek bij de in de kliniek opgenomen CARA-patientjes met de resultaten van het bij de kinderen van de steekproef uit de bevolking verrichte onderzoek . . . . .	127

## HOOFDSTUK VI

CARA en erfelijkheid . . . . .	134
§ 1. Inleiding en literatuur . . . . .	134
§ 2. Uitvoering van het onderzoek . . . . .	139
§ 3. De resultaten van het onderzoek naar het voorkomen van CARA in de families . . . . .	140
§ 4. Heeft CARA een genetische basis? . . . . .	143
Samenvatting en slotconclusies . . . . .	149
Summary and conclusions . . . . .	168
Literatuurlijst . . . . .	186
Formulieren . . . . .	192

## *Hoofdstuk I*

### INLEIDING; DEFINIËRING EN AETIOLOGIE VAN CARA; HET BEGRIP BRONCHIALE HYPERREACTIVITEIT

#### § 1. Inleiding

Gedurende de laatste tientallen jaren zijn in de geneeskunde grote veranderingen opgetreden. Sommige ziektebeelden, die vroeger ernstige gevaren inhielden, zijn of vrijwel verdwenen, of zoveel beter te behandelen, dat de dreiging die er van uitging veel minder erg is geworden.

Ook de kindergeneeskunde is bij deze vooruitgang betrokken. Verschillende factoren zijn aan te wijzen, die deze ontwikkeling mede hebben mogelijk gemaakt: b.v. de ontwikkeling van antibiotica, het binnen vrijwel ieders bereik komen van betrouwbare zuigelingen- en kleutervoedingen en verdere invoering van vaccinaties tegen infectieziekten.

Voedingsstoornissen, deficientieziekten en diverse infectieziekten zijn daardoor in aanzienlijke mate terug gedrongen en hun aandeel in de morbiditeit en de mortaliteit van kinderen is veel geringer geworden.

Hier tegenover staat echter, dat de stand van zaken bij de bestrijding van vele andere ziekten nog zodanig is, dat van een markant verschil ten opzichte van de toestand van vijftientig jaar geleden slechts ten dele sprake is. Hiertoe moet ook de groep astmatische ziekten gerekend worden.

In het algemeen gesproken, nemen naar hun frequentie gerekend, ziekten van de luchtwegen in de kindergeneeskunde thans een opvallend belangrijke plaats in.

Dit blijkt b.v. uit de jaarverslagen van het Algemeen-, Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen (1959 t/m 1962). De gegevens, die hierin vermeld staan over het aantal kinderen, dat met ziekten van de luchtwegen in de Kinderkliniek van

dit ziekenhuis opgenomen werd, laten zich in de volgende kleine tabel samenvatten (Tabel 1):

Tabel 1			
Jaar	Totaal aantal opnames	Aandoeningen van de tr. resp.	Percentage van het totaal
1959	1586	341	21,4 %
1960	1531	266	17,4 %
1961	1644	329	20,1 %
1962	1600	305	19,3 %

Ongeveer een vijfde deel van alle in de Kinderkliniek opgenomen patientjes, zijn dus kinderen met aandoeningen van de tractus respiratorius.

SARVAN (1960) komt in een analyse over de jaren 1949 t/m 1958 voor zijn kliniek zelfs tot 30 %. OSWALD en FRY (1962) geven aan, dat naar hun ervaring, 33 % van alle in een interne afdeling opgenomen mannen een longaandoening heeft. Voor vrouwen geldt een lager percentage: 17 %.

Hoe groot het aandeel van de „astmatische” ziekten is in het totaal van de ziekten van de luchtwegen, valt uit bovenstaande grafiek natuurlijk niet op te maken.

De al eerder aangehaalde auteurs, OSWALD en FRY, berekenden, dat een huisarts (in Engeland) met een praktijk van 2500 patienten per jaar  $\pm$  700 gevallen van ziekten der luchtwegen mag verwachten, waarvan dan weer 140 gevallen zijn toe te schrijven aan chronische bronchitis en astma.

LÖWENBERG (1959) zag in zijn stadspraktijk van ongeveer 3000 patienten in één jaar tijd 526 patienten, die hem consulteerden wegens hoesten (personen jonger dan 16 jaar telde hij bij dit onderzoek niet mee). Bij een onderzoek van 168 van deze patienten vond hij in 70 % der gevallen meer of minder sterke aanwijzingen voor een astmatische constitutie. Bovenstaande gegevens hebben dus betrekking op het aandeel dat patienten met astmatische klachten hebben in het totaal der luchtwegaandoeningen in de algemene praktijk. Er is weinig reden aan te nemen, dat bij klinisch behandelde patienten het percentage lager zou liggen.

Ziekten der ademhalingswegen komen dus frequent voor. En de hiervoor summier aangehaalde gegevens doen vermoeden, dat de rol, die astmatische factoren hierbij spelen groot is.

Daar het in dit proefschrift beschreven onderzoek voor een groot deel betrekking heeft op kinderen met „astmatische” klachten, is het noodzakelijk allereerst een nadere definiëring te geven van enkele begrippen, die in de volgende hoofdstukken regelmatig zullen moeten worden gebruikt.

## § 2. De definiëring van CARA

„Astma” is een ziekte, die vrijwel iedereen bekend is. De medicus zal in het algemeen onder astma verstaan: een ziekte waarbij aanvalsgewijs of meer continu een piepende en vooral expiratoir bemoeilijkte ademhaling optreedt. Kortademigheid, hoesten en het opgeven van sputum kunnen meer of minder duidelijk bij dit symptomencomplex aanwezig zijn.

Hierover moge weinig misverstand lijken te bestaan, toch doen zich ook bij de verdere benaming van dit „duidelijke” beeld veel moeilijkheden voor: Er wordt gesproken over astma bronchiale of astmatische bronchitis. Sommigen spreken van „astma bronchiale”, indien er sprake is van *aanvalsgewijs* optredende benauwdheid, terwijl een meer *continue* benauwdheid wordt aangeduid met astmatische bronchitis. Anderen reserveren de benaming astmatische bronchitis voor toestanden waarbij naast de „astma”factor onstekingsverschijnselen aanwijsbaar zijn.

Dikwijls hebben patienten, of in de paediatric, de ouders van patientjes tegen het gebruik van het woord „astma” of „astmatisch” bezwaren. Velen hebben het gevoel, dat door de diagnose „astma” een oordeel wordt gegeven, waarin opgesloten ligt, dat er een grote kans is, dat de klachten gedurende het gehele verdere leven merkbaar zullen zijn of zelfs geleidelijk zullen verergeren. Dat vooral ouders het vaak moeilijk vinden een dergelijke diagnose te aanvaarden, is heel goed te begrijpen. Dit leidt dan soms tot het gebruik van omschrijvingen, die minder veroordelend klinken: Men spreekt van „spastische bronchitis”, „allergische bronchitis” of kortweg van „bronchitis”.

TEN CATE (1954) maakt onderscheid tussen een „typisch” (= aanvalsgewijs verlopend) astma en een „atypisch” (= meer continu) astma.

In de Engelse literatuur (LISTER (1955), FLETCHER (1959), HIGGINS (1957), wordt behalve over astma, vaak geschreven over „bronchitis”

of „chronische bronchitis”, waarmee dan als regel bedoeld wordt, een toestand, die klinisch gekenmerkt wordt door chronisch hoesten, het opgeven van sputum en eventueel een meer of minder duidelijke dyspnoe. De Fransen (KOURILSKY en BRILLE, 1958) spreken in dit verband over „chronische bronchorrhoea”. In de gevallen waarbij dyspnoe aanwezig is, zou in Nederland vaak de term „astmatische bronchitis” worden gebruikt. Lang niet altijd is bij deze toestanden met sputumproductie ook een microbiële ontsteking aanwezig. MULDER (1952) introduceerde de naam „eosinophiele bronchitis”, een term die de groep „astmatische bronchitis” grotendeels dekt.

Bij de hiervoor aangehaalde benamingen gaat het om ziektebeelden, die alle gekarakteriseerd worden door het (in wisselende mate) voorkomen van: hoesten, sputum opgeven en kortademigheid met piepende rhonchi.

Tijdens het Eerste Bronchitis Symposium (1960) te Groningen werd getracht te komen tot grotere eenheid in de nomenclatuur van de hierboven genoemde, met elkaar verwante ziekten. De hierover gevoerde discussie staat uitvoerig weergegeven in het in 1961 verschenen verslag over het Symposium, met name in het hoofdstuk “Definition and classification of Bronchitis, Asthma and Emphysema”.

Uitgangspunt hierbij was, dat men wilde trachten de onder verschillende namen beschreven, met elkaar in onderlinge relatie staande longziekten, zo goed mogelijk in een aanvaardbaar schema onder te brengen, om voor verschillende onderzoekers over en weer klaarheid te brengen in het probleem over welke groep of groepen patienten men spreekt.

Van Engelse zijde (FLETCHER) werd de naam: “Chronic Non-Specific Lung Disease” (CNSLD) voorgesteld. In Nederland werd door ORIE (1961) en medewerkers voorgesteld de verzamelnaam: „Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen” in te voeren. De afkorting hiervan vormt het woord: CARA. Dit woord laat zich, hoewel het een afkorting is van een meervoudig begrip, gemakkelijk als enkelvoud hanteren. Als zodanig zal het dan ook op de volgende bladzijden worden gebruikt.

CARA of CNSLD is dan gedefinieerd door de aanwezigheid van één of meer van de volgende symptomen: chronisch of recidiverend hoesten met opgeven van sputum en aanvalsgewijze of voortdurende

kortademigheid, voor zover deze symptomen niet uitsluitend het gevolg zijn van andere longziekten. Binnen deze definiëring is dus ook de gehele groep „astmatische” ziekten bijeengebracht. Het doel van de poging tot omraming van deze „aspecifieke” aandoeningen is het mogelijk te maken bij de opzet van verschillende onderzoeken vanaf het begin een selectie in het patientenmateriaal te voorkomen.

Een eerste voorwaarde voor elke analyse is immers een zorgvuldig gestandaardiseerde beschrijving en een gestandaardiseerd onderzoek van elke patient.

Indien men de groep wil onderverdelen is het om de duidelijkheid niet uit het oog te verliezen, noodzakelijk te komen tot zo scherp mogelijke kwantitatieve en kwalitatieve begrenzingen. Tussen de van angelsaksische en nederlandse zijde op het Bronchitiscongres voorgestelde onderverdeling bestaan op enkele punten verschillen. Deze divergentie berust waarschijnlijk vooral op een verschil in uitgangspunt ten aanzien van de nosologische eenheid van CARA. ORIE (1961) gaat uit van de werkhypothese, dat het bij de onderverdeling van CARA gaat om verschillende manifestaties van één ziekteproces, terwijl FLETCHER bij astma een samenspel van endogene en exogene factoren aanvaardt, maar bij chronische bronchitis toch voornamelijk, zo niet uitsluitend, exogene factoren als oorzakelijke momenten veronderstelt.

Volgens SCADDING (1963) kan een ziekte worden gedefiniëerd aan de hand van 1. aetiologische kenmerken (bv. tuberculose), 2. pathologisch-anatomische kenmerken (bv. carcinoom), 3. functiestoornissen (bv. hypothyreoïdie) of 4. een klinische beschrijving (bv. lumbago). Om misverstanden te vermijden is het in de regel nodig de definiëring te beperken tot één van de vier bovengenoemde gebieden. De hierboven weergegeven definitie van CARA (CNSLD) is gebaseerd op klinische kenmerken. Uitgaande van deze definitie en gebaseerd op de conclusies van het in 1958 gehouden CIBA-Symposium: “Terminology, definition and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions”, komt FLETCHER tot de volgende onderverdeling van CNSLD:

- A. Chronische bronchitis, die klinisch-descriptief gedefiniëerd is als een toestand van chronisch of recidiverend hoesten met opgeven van sputum, en
- B. Generaliseerde bronchusobstructie, die functioneel gedefiniëerd

is als een toestand van versterkte luchtweerstand in de bronchiaal-boom ("increased resistance to airflow").

De chronische bronchitis kan dan nog weer verder worden ingedeeld al naar gelang van het wel of niet voorkomen van pathogene bacteriën en eosinophile leucocyten in het sputum.

De gegeneraliseerde bronchusobstructie wordt door hem onderverdeeld in:

1. intermitterende (of reversibele) gegeneraliseerde bronchusobstructie (astma)
  2. permanente (of irreversibele) gegeneraliseerde bronchusobstructie.
- Combinatie van bronchitis en gegeneraliseerde bronchusobstructie (al of niet reversibel) komt veelvuldig voor. Klinisch zal de bronchusobstructie vaak blijken uit intermitterende of voortdurende dyspnoe en piepen ("wheezing"), maar het diagnostisch criterium is voor FLETCHER: de met behulp van longfunctieonderzoek aantoonbare obstructie.

De door ORIE en medewerkers voorgestelde onderverdeling, *indien men hiertoe op klinische gronden bv. met het oog op de therapie, zou willen besluiten*, is:

A. *astma bronchiale*: gekenmerkt door aanvallen van benauwdheid, gepaard gaande met een voornamelijk expiratoire belemmering van de ademhaling met dyspnoe. Auscultatoir worden tijdens een dergelijke aanval piepende rhonchi waargenomen. Na het verdwijnen van de aanval zijn de subjectieve klachten en de objectieve afwijkingen verdwenen. Vaak wordt wat glazig slijmig sputum opgegeven.

B. *astmatische bronchitis*: Een toestand van min of meer periodieke benauwdheid, waarbij eveneens de expiratoire dyspnoe op de voorgrond staat. De patienten geven gewoonlijk slijmig sputum op, dat veel eosinophile cellen bevat. Ook bij deze aandoening komt een klachtenvrij interval soms voor, maar gewoonlijk kunnen er dan toch objectieve afwijkingen worden aangetoond. Synoniemen: eosinophile bronchitis, spastische bronchitis. In verschillende gevallen is geen scherpe grens tussen A en B aan te geven, er is a.h.w. een duidelijke „overlap”.

C. *Geïnfecteerd astma* = geïnfecteerde astmatische bronchitis = „bronchitis bij astma”. Dit is een combinatie van microbiële ontsteking in de bronchi met astma bronchiale of astmatische bronchitis. Bij auscultatie zijn dan behalve piepen en brommen ook voch-

tige rhonchi te horen. Het sputum bevat, zoal niet steeds, dan toch in de regel bij het afnemen van de ontstekingsverschijnselen, eosinofiele cellen.

D. *Bronchiëctasieën*: Deze worden bij de CARA-groep gerekend voor zover ze niet uitsluitend het gevolg zijn van andere aandoeningen als bv. tuberculose of mucoviscidosis. Bij vele volwassenen met CARA bestaan op het bronchogram aanwijzingen voor lichte bronchiëctasieën.

Een bezwaar, dat tegen deze indeling kan worden ingebracht is, dat bij het inburgeren ervan in het medisch spraakgebruik de nadere specificering van de diagnose CARA, met uitzondering van de groep met uitsluitend bronchiëctasieën, steeds aangeeft dat de patient astma heeft.

Immers ook in die gevallen, waarbij het hoesten duidelijk op de voorgrond staat en van benauwdheidsaanvallen of dyspnoe weinig sprake is, moet een keuze worden gedaan uit de mogelijkheden: astma, astmatische bronchitis, of geïnfecteerde astmatische bronchitis.

Een niet astmatische chronische bronchitis wordt niet uitgesloten geacht, maar zal echter wel zeldzaam zijn.

Bij het onderzoek, dat in dit proefschrift wordt beschreven, is ook uitgegaan van de werkhypothese, dat verschillende manifestaties van CARA een nosologische eenheid vormen, maar de onderverdeling verschilt enigszins van die van ORIE, omdat

- a. bij kinderen een onderscheid tussen astma bronchiale en astmatische bronchitis vaak moeilijk is,
- b. de indruk bestond, dat chronisch hoesten (en opgeven van sputum) zonder kortademigheid bij kinderen vrij regelmatig zou voorkomen. Een „functionele” definiëring van astma zoals door FLETCHER is voorgesteld, was niet mogelijk, omdat van de jonge kinderen geen gegevens over de longfunctie beschikbaar waren.

Het hieronder volgende en voor het hier beschreven onderzoek gebruikte schema is daarom, rekening houdende met de door SCADDING (1963) aangegeven wenselijkheid de definiëring te beperken tot één diagnostisch terrein, gebaseerd op klinisch-descriptieve criteria:

CARA is gedefinieerd door de aanwezigheid van chronisch of recidiverend hoesten en opgeven van sputum en/of intermitterende of voortdurende kortademigheid (na geringe inspanning of reeds in rust)



al of niet gecombineerd met een piepende ademhaling, waarbij deze symptomen niet uitsluitend het gevolg mogen zijn van andere bestaande aandoeningen (zoals b.v. tuberculose, silicose of mucoviscidosis).

Onder chronisch of recidiverend is te verstaan: op de meeste dagen tijdens tenminste 3 maanden van een jaar, gedurende tenminste twee opeenvolgende jaren.

CARA wordt onderverdeeld in:

1. astma: kortademigheid in aanvallen of meer continu, in de regel gecombineerd met piepen.
2. chronische bronchitis: chronisch of recidiverend hoesten en opgeven van sputum.

Wanneer het kinderen betreft, is echter over opgeven niet altijd betrouwbare informatie te krijgen. Daarom werd chronisch of recidiverend hoesten zonder duidelijk opgeven van sputum wél als chronische bronchitis meegerekend.

3. astma + bronchitis: gedefiniëerd door het vóórkomen van zowel kortademigheid als van chronisch of recidiverend hoesten.

Van enkele kinderen werd door de ouders opgegeven, dat ze last hadden van chronisch of recidiverend hoesten met piepen doch zonder kortademigheid. Deze kinderen zijn ingedeeld bij de groep chronische bronchitis.

In hoofdzaak in verband met het in Hoofdstuk V te beschrijven onderzoek naar het vóórkomen van CARA bij schoolkinderen zijn nog 2 groepen aan deze onderverdeling toegevoegd (hoewel ze in sensu stricto niet helemaal of niet meer aan de voorgestelde definitie van CARA voldoen):

4. Minimale CARA: gedefiniëerd door het zo nu en dan vóórkomen van een piepende ademhaling, zonder kortademigheid of chronisch hoesten.
5. CARA zonder manifeste verschijnselen: gedefiniëerd door een positieve CARA-anamnese (groep 1 t/m 4), doch waarbij het langer dan 3 jaar geleden is dat het kind voor het laatst deze verschijnselen heeft vertoond. Deze laatste groep is zeker niet alleen van hypothetisch belang. Bij een onderzoek naar de genetische aspecten van CARA telt een dergelijke groep wel degelijk mee.

In onderstaand schema (Tabel 2) is de onderverdeling nog eens weergegeven:

CARA	Tabel 2			
	Hoesten	Opgeven	Kortademig- heid	Piepen
astma	—	—	+	+ of —
bronchitis	+	+ of —	—	+ of —
astma + bronchitis	+	+ of —	+	+ of —
minimale CARA	—	—	—	+
CARA zonder manifeste verschijnselen	Eén of meer symptomen +, doch langer dan 3 jaren geleden.			

### § 3. De aetiologie van CARA

CARA wordt beschouwd als een constitutioneel bepaalde ziekte-toestand, die zich uit door a. een neiging tot allergische sensibilisering en b. een neiging tot bronchiale hyperreactiviteit (zoals die te meten is door middel van histamine- of acetylcholine-inhalaties) ORIE (1961). Hoe en waardoor deze neiging tot allergie en hyperreactiviteit ontstaat is onbekend. Naast deze (1) endogene of constitutionele factoren (a. en b.) kunnen worden onderscheiden (2) exogene of uitlokkende factoren en (3) complicerende factoren.

#### 1. De CARA-constitutie

Door vele auteurs is gewezen op het familiäre voorkomen van astma bronchiale en astmatische bronchitis (o.a. SCHWARZ (1952), DOELEMEN (1957), CRITZ (1961), ERDMANN (1961), HUET (1959 en 1964)). Uit het in Hoofdstuk VI te beschrijven onderzoek naar het familiär vóórkomen van CARA bij een groep kinderen uit de Groninger bevolking (een aselechte steekproef) blijkt, dat deze tendens ook aanwijsbaar is, indien de in de vorige paragraaf weergegeven CARA-criteria worden gehanteerd.

In hoeverre uit het familiär voorkomen tot erfelijke overdracht van de CARA-praedispositie mag worden geconcludeerd, is niet helemaal zeker. Waarschijnlijk lijkt een dergelijke overdracht intussen wel. Ook „wat” wordt overgedragen is niet bekend; men zou aan een enzymdefect of aan een andere “inborn error of metabolism” kunnen denken.

Bij het hanteren van het begrip CARA-constitutie of CARA-prae-dispositie wordt uitgegaan van de veronderstelling, dat het bij de groep aandoeningen aangeduid als CARA, om een nosologische eenheid gaat. Het bewijs hiervan is (nog) niet te leveren.

Op de neiging tot bronchiale hyperreactiviteit zal, daar het in dit proefschrift te bespreken onderzoek vooral betrekking heeft op het aantonen van deze hyperreactiviteit bij kinderen, in paragraaf 4 nader worden ingegaan.

De constitutionele basis (de neiging tot allergische sensibilisering en tot hyperreactiviteit) vormt het aangrijpingspunt voor de exogene factoren.

## 2. *Exogene of uitlokkende factoren*

a. Allergenen. Er zijn vele stoffen bekend ten opzichte waarvan de tot allergie neigende CARA-patienten gesensibiliseerd kunnen worden. De twee grootste groepen vormen de voedingsallergenen (b.v. kaas, ei, vlees) en de inhalatieallergenen (b.v. huisstof, schimmels, pollen).

Behalve met behulp van huidtesten kan ook door provocatie deze verhoogde gevoeligheid worden bepaald. TEN CATE (1954) toonde dit door middel van inhalatieproeven aan. Waarschijnlijk komen bij een dergelijke antigeen („allergeen”)-antilichaamreactie op of in de cellen van het „shock-orgaan”, bij CARA dus in het bronchusslijmvlies, histamine-achtige stoffen vrij, als gevolg waarvan bronchus-obstructie optreedt.

## b. *Physische en chemische factoren*

Er zijn verschillende, niet onder allergenen te rangschikken, exogene factoren bekend, die verergering van de klachten van CARA-patienten kunnen geven. De laatste tijd wordt vooral veel aandacht besteed aan *luchtverontreiniging* b.v. tengevolge van rook, stof en zwaveldioxide (HIGGINS, 1957). Daarnaast zijn te noemen *weers- en seizoeninvloeden*. Voor zover het weer in het geding is, wordt vooral invloed toegeschreven aan koude, mist, wind en weersverandering (NEWELL en SWAFFORD, 1963). De klachten, die met het seizoen wisselen, kunnen gedeeltelijk op deze factoren berusten, anderzijds is het ook mogelijk, dat ze het gevolg zijn van andere

door het seizoen bepaalde omstandigheden, zoals b.v. de aanwezigheid van stuifmeelsoorten in het voorjaar (SCHOOK, 1963). Ook het sigarettenroken is bij CARA op te vatten als een exogene provocerende factor (v. d. WAL, 1964).

Er zijn aanwijzingen (DE VRIES, 1964), dat de invloed van deze fysische en chemische factoren zich vooral manifesteert via de bronchiale hyperreactiviteit, hoewel overigens een eenvoudige lineaire correlatie niet is aangetoond.

### *c. Bronchusinfecties*

Deze zijn bij CARA zeker van betekenis (MULDER, 1937, ISRAELS, 1952, STUART HARRIS, 1957). Het is evenwel moeilijk uit te maken of microbiële ontstekingen door virussoorten en bacteriën bij de exogene veroorzakende factoren of bij de complicerende factoren moeten worden ingedeeld. Waarschijnlijk komt zowel het één als het ander voor. Zo zou men zich kunnen voorstellen, dat bij jonge kinderen met een CARA-constitutie een virusinfectie van de bronchiën zodanige veranderingen van de mucosa kan veroorzaken, dat er manifeste CARA-verschijnselen gaan optreden (infectie als provocerende factor). Anderzijds zou een reeds manifeste CARA door een microbiële ontsteking, in de hand gewerkt door de bronchusvernauwing, kunnen verergeren (infectie als complicerende factor).

### *3. Complicerende factoren*

Het klinisch beeld van CARA kan veranderen door het optreden van complicerende factoren. Deze spelen niet zo zeer een rol bij het ontstaan van CARA, maar moeten veeleer worden opgevat als gevolgen daarvan. Zo kan CARA op den duur aanleiding geven tot het ontstaan van bronchiëctasieën, longfibrose en emphyseem, terwijl ook, en dan vooral bacteriële, bronchusinfecties als gevolg van CARA kunnen optreden.

Daar, naarmate de CARA-verschijnselen langer bestaan, de kans op het optreden van complicaties groter wordt, is het niet onwaarschijnlijk, dat een onderzoek bij kinderen een goed uitgangspunt biedt voor het zoeken naar de betekenis van verschillende constitutionele (endogene) en provocerende (exogene) factoren en hun onderlinge verhoudingen.

Naast de drie hiervoor genoemde groepen factoren, die een rol spelen bij de klinische manifestaties van CARA, zijn er nog enkele te noemen, waarvan plaats en betekenis moeilijker zijn te bepalen en waarvan het niet bij voorbaat is uitgesloten dat ze mede het substraat van de hiervoor genoemde constitutionele basis vormen:

a. *hormonale factoren*: CARA komt meer bij jongens voor dan bij meisjes. Er is voorts een neiging tot verbetering tijdens de puberteit, terwijl zwangerschap soms invloed heeft op de ernst van klachten. Verder kunnen ACTH en bijnierschorscorticoiden de CARA-symptomen voor een belangrijk deel, vaak zelfs geheel, onderdrukken (ISRAELS, 1952, WELLER, 1965).

b. *Emotionele factoren* kunnen bij CARA van betekenis zijn. Eigenlijk heeft elke ziekte psychosomatische aspecten; doch bij CARA zijn deze soms heel duidelijk aanwezig. (GROEN, 1953). Een samenvattend overzicht met zeer uitgebreide literatuurverwijzingen werd door STOKVIS (1959) geschreven. De invloed van „milieu-factoren” (BURGIN, 1959), waarmee dan de complexe psychische relatie van het kind met de personen in zijn onmiddellijke omgeving wordt bedoeld, kan groot zijn.

#### § 4. Bronchiale Hyperreactiviteit

Reeds in 1933 attendeerde SAMTER op de verhoogde gevoeligheid van astmatici voor histamine. Deze abnormale gevoeligheid van de bronchiën van CARA-patienten heeft in toenemende mate de belangstelling van verschillende onderzoekers getrokken, sinds CURRY hiervan in 1946 opnieuw melding maakte.

Hij onderzocht 3 groepen personen: 10 normalen, 10 zonder klachten, maar met allergische aandoeningen in de anamnese en 9 met astma of chronische bronchitis.

De dosering histamine, intraveneus toegediend, varieerde van 0,01-0,04 mg. Geen van de 10 controle personen vertoonde enige verandering van de Vitale Capaciteit. Enkel van de groep met positieve anamnese vertoonden wel een daling van de Vitale Capaciteit, maar deze was niet groot. Van de astma-groep vertoonden 8 van de 9 patienten een sterke daling; sommigen tot bijna 50 % van de beginwaarde.

De reactie trad 10-30 seconden na de injectie op en was binnen

30 minuten weer verdwenen. Tussen de verschillende groepen werd geen verschil in reactie gevonden voor wat de andere werkingen van histamine aangaat. Indien de histamine per inhalatie werd toegediend, volgde een soortgelijk effect. Ook HERXHEIMER (1951) vond bij astmatici een sterke daling van de Vitale Capaciteit na inhalatie van histamine.

Het begrip „overprikkelijkheid” is afkomstig van TIFFENEAU, (1955), die ook bij grote groepen patienten deze overprikkelijkheid (l'hyperexcitabilité) in een maat uitdrukte. In plaats van histamine gebruikte hij acetylcholine. De door TIFFENEAU onderzochte astmapatienten vertoonden in 95 % van de gevallen een onmiskenbare daling van de Vitale Capaciteit of de expiratiesnelheid na inhalatie van acetylcholine.

Onder invloed van de inhalatie van histamine of acetylcholine doen zich bij bepaalde groepen personen dus veranderingen in de longen voor. Deze zijn meetbaar door middel van de registratie van de longfunctie vóór en ná de inhalatie. Uit de aard van de longfunctieveranderingen blijkt, dat deze pharmaca dan in lage dosering al een bronchusvernauwende werking hebben.

Het met meetbare bronchusvernauwing reageren op de inhalatie van geringe hoeveelheden histamine of acetylcholine, wordt aangeduid met de term: bronchiale overprikkelijkheid of hyperreactiviteit.

Over de wijze waarop de bronchusvernauwing bij hyperreactiviteit ontstaat, bestaat geen volkomen zekerheid.

Drie factoren zouden een rol kunnen spelen: 1. contractie van het gladde spierweefsel in de bronchuswand. 2. oedeemvorming door vasodilatatie en een veranderde permeabiliteit van de vaatwand. 3. stimulering van de secernerende werking van de klieren in het bronchusslijmvlies.

De grootste betekenis moet waarschijnlijk worden toegekend aan een contractie van het gladde spierweefsel (TIFFENEAU, 1955, CURRY, 1946, SCHILD, 1951).

Zowel TIFFENEAU (1955) als DE VRIES (1964) veronderstellen op grond van de zelfstandige rol die bronchiale hyperreactiviteit lijkt te spelen naast allergie, dat het hier gaat om een „basissenmerk” van astma, respectievelijk chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen.

TIFFENEAU (1957): „L'hypersensibilité cholinergo-histaminique constitue un critère fondamental de l'asthme". („Examen pulmonaire de l'asthmatique". blz. 55).

DE VRIES (1964): "We propose the hypothesis that bronchial hyperreactivity is a fundamental endogenous feature of the bronchial-obstructive component of bronchitis". ("Bronchitis II. An International Symposium". blz. 169).

De opzet van het onderzoek om deze hypothese te toetsen wordt in het volgende hoofdstuk besproken.

## Hoofdstuk II

### DOEL EN OPZET VAN HET ONDERZOEK

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was een poging te ondernemen om te komen tot een nadere bepaling van de plaats en de betekenis van de bronchiale hyperreactiviteit binnen het klinisch beeld van de Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA) bij kinderen.

*Het onderzoek werd als volgt uitgevoerd:*

1. In de eerste plaats was het nodig een methode van hyperreactiviteitsbepaling te vinden, die ook bij jonge kinderen zou zijn toe te passen.
2. Vervolgens werd bij een groep in de kliniek opgenomen patientjes deze bepaling uitgevoerd en werden de uitkomsten daarvan vergeleken met de verdere gegevens, die van deze kinderen konden worden verkregen.
3. Als controle op het klinisch verrichte hyperreactiviteitsonderzoek werd eenzelfde onderzoek uitgevoerd bij een aantal kinderen uit een aselechte groep uit de Groninger bevolking.
4. Ten slotte werd nagegaan of de onder de ouders van de kinderen gehouden enquête, via de familieanamnese, gegevens opleverde, die van betekenis zijn voor de veronderstelde constitutionele basis van CARA.

#### § 1. Hyperreactiviteitsbepaling bij jonge kinderen

Door het werk van CURRY (1946), TIFFENEAU (1957) en DE VRIES (1962), is de belangstelling voor de bronchiale hyperreactiviteit bij astma- c.q. CARA-patienten zeer toegenomen. Onderzoek naar hyperreactiviteit bij kinderen is nog weinig verricht. In 1961 maakte AARTS melding van een door hem, bij 57 kinderen variërende in leeftijd van 7-19 jaren, verricht onderzoek naar het vóórkomen van



hyperreactiviteit. Het betrof hier een groep kinderen, die in het kinderaastmacentrum „Eykeloord” waren opgenomen. Zowel TIFFE-NEAU (1957) als DUHAU (1955) hebben verder groepen patienten onderzocht, waarbij ook kinderen waren.

De hiervoor genoemde onderzoekingen hadden betrekking op kinderen, die minstens de leeftijd bereikt hadden, waarop ze in staat waren mee te werken aan een spirometrisch longfunctie-onderzoek d.w.z. dat ze minstens 6 à 7 jaren oud waren.

Voor het onderzoek naar de betekenis van histamine-hyperreactiviteit voor het klinisch beeld van een bepaalde CARA-patient en evenzeer voor een onderzoek naar de plaats hiervan in het totaalbeeld van de CARA-pathologie, is het van belang ook bij patientjes jonger dan 6 jaar de mogelijkheid te bezitten de gevoeligheid van de bronchiën voor deze pharmaca na te gaan.

In de eerste plaats is daarom dus gezocht naar een zo betrouwbaar mogelijke methode voor hyperreactiviteitsbepaling, waarbij geen actieve medewerking van de patienten nodig was. Als zodanig bleek de registratie van oesophagusdrukveranderingen zeer goed bruikbaar te zijn.

## **§ 2. Hyperreactiviteitsbepaling bij kinderen, die wegens CARA in de Kinderkliniek opgenomen waren**

Van deze kinderen kon worden beschikt over een nauwkeurige anamnese, terwijl de fysische toestand op het moment van onderzoek bekend was en ook aanvullende gegevens als: longfunctieonderzoek, allergie huidtesten en aantal eosinophiele cellen in het bloed beschikbaar waren.

1. Daar ook bij een aantal kinderen, die in dezelfde tijd om andere redenen in de Kliniek waren opgenomen, dezelfde gegevens werden verzameld, kon een vergelijking worden gemaakt tussen kinderen met- en kinderen zonder CARA-verschijnselen. De bedoeling hiervan was nog eens na te gaan in hoeverre hyperreactiviteit inderdaad een voor CARA specifiek verschijnsel is.

2. De vragen, die zich bij de vergelijking van de resultaten van het hyperreactiviteitsonderzoek met andere bij CARA van betekenis zijnde factoren voordeden, werden als volgt onderverdeeld:

A. Is er verband tussen hyperreactiviteit, geslacht en leeftijd van de kinderen?

- B. Is er een aanwijsbare relatie tussen hyperreactiviteit en allergie?
- C. Is er verband tussen de ernst van de aandoening en de graad van hyperreactiviteit? Als parameters voor de ernst zijn daarbij gehanteerd: a. de klachten van de patient (als subjectieve maatstaf), b. de stoornis van de spirometrisch bepaalde longfunctie (als objectieve maatstaf).
- D. Zijn er verschillen in hyperreactiviteit tussen de kinderen met CARA, indien deze worden ingedeeld naar de, in Hoofdstuk I gedefinieerde, klinisch-descriptief te onderscheiden CARA manifestaties?
- E. Is hyperreactiviteit voor kinderen met recidiverende luchtweginfecties van dezelfde betekenis als voor de overige CARA-kinderen?

### § 3. Hyperreactiviteitsonderzoek bij een aselechte groep schoolkinderen

De kinderen, die vanwege hun CARA-klachten in de kliniek worden opgenomen, zijn waarschijnlijk voornamelijk afkomstig uit de groep met de ernstigste klachten en wat voor deze groep geldt, behoeft niet dezelfde betekenis te hebben voor de kinderen, die slechts weinig klachten hebben.

Om deze reden werd besloten ook een onderzoek naar de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit uit te voeren bij een groep schoolkinderen (een aselechte steekproef). Aan de uitkomsten, verkregen bij deze „controle” groep, werden de bevindingen opgedaan bij de „klinische” groep getoetst. Op deze wijze is gepoogd te voorkomen, dat de in dit proefschrift vermelde gegevens zouden bijdragen aan een verdere “noncomparability of existing statistics” (DOELEMEN, 1961).

Het onderzoek bij de schoolkinderen bestond uit 3 gedeelten:

1. In de eerste plaats moest worden nagegaan welke kinderen, op grond van een onder de ouders van de kinderen gehouden enquête, wel en welke niet tot de CARA-groep moesten worden gerekend. Deze indeling is weer gebaseerd op de „klinisch-descriptieve” manifestaties, zoals aangegeven in Hoofdstuk I. Bij de enquête werd tevens informatie verkregen over het vóórkomen van CARA bij de familieleden van de kinderen.
2. Uit de kinderen van de enquête konden toen drie groepen (van 20 kinderen elk) worden gevormd:

- a. een groep kinderen met CARA.
- b. een groep kinderen zonder CARA, doch met een positieve familieanamnese.
- c. een groep kinderen zonder CARA en met een negatieve familieanamnese.

Bij deze drie groepen kinderen werd vervolgens hetzelfde onderzoek verricht als bij de kinderen, die in de Kinderkliniek waren opgenomen.

3. De resultaten van het onderzoek bij de kinderen uit de steekproef konden vervolgens worden vergeleken met de resultaten van het onderzoek bij de kinderen uit de kliniek, in het bijzonder met het oog op de betekenis van bronchiale hyperreactiviteit voor de gehele groep „kinderen met CARA”.

#### § 4. CARA en erfelijkheid

Doordat het enquêteonderzoek bij een groep van 500 schoolkinderen een aantal gegevens opleverde over het vóórkomen van CARA bij de familieleden van de kinderen, kon, hoewel dit niet in rechtstreeks verband met het hyperreactiviteitsonderzoek stond, worden nagegaan of en in hoeverre dit cijfermateriaal aanwijzingen opleverde dat CARA inderdaad een genetische basis heeft.

Publicaties over de erfelijkheidsaspecten van astma zijn er vele. De daaruit naar voren komende conclusies zijn echter niet zonder meer toe te passen op CARA, omdat de gehanteerde criteria niet geheel gelijk zijn. Om deze reden werd besloten, de gegevens over het familiair voorkomen van CARA uit de enquête te vergelijken met de resultaten van enkele in de laatste jaren gepubliceerde familieonderzoekingen over astma.

### *Hoofdstuk III*

## DE MOGELIJKHEDEN TOT BEPALING VAN BRONCHIALE HYPERREACTIVITEIT BIJ KINDEREN

Bij de bepaling van bronchiale hyperreactiviteit gaat het, zoals in Hoofdstuk I, § 4 is aangegeven, om het aantonen van een bronchus-obstructie, die optreedt ten gevolge van een verhoogde gevoeligheid voor bepaalde pharmaca.

### § 1. De gebruikte stoffen

Voor deze bepaling wordt gebruik gemaakt van histamine of acetylcholine. Beide stoffen zijn voor dit doel geschikt. Door TIFFE-NEAU (1957) en DE VRIES (1961) is aangetoond, dat er tussen histamine-hyperreactiviteit en acetylcholine-hyperreactiviteit een lineair verband bestaat. Van acetylcholine zijn echter hogere concentraties nodig. Bij het gebruik van histamine in concentraties hoger dan 32 mg/ml (in de inhalatievloeistof) neemt de kans op ongewenste reacties toe. Dit bezwaar geldt minder voor acetylcholine. Daar de inhalatie van acetylcholine soms nogal heftige hoestprikkels geeft, werd besloten voor het onderzoek uitsluitend histamine te gebruiken.

De maximumconcentratie van de voor de inhalaties te verstuiven oplossing is 32 mg/ml. De concentratie in mg/ml geeft steeds aan de hoeveelheid histamine-difosfaat/ml.

### § 2. De verschillende methoden van hyperreactiviteitsbepaling

De bronchusobstructie, die optreedt als gevolg van de toediening van histamine kan op verschillende manieren worden geregistreerd. Meestal wordt gebruik gemaakt van spirometrie: een bepaalde daling van de Vitale Capaciteit en de 1-Seconde Waarde wordt dan gebruikt als teken, dat er een reactie is opgetreden.

Verschillende onderzoekers hebben de invloed van histamine nagegaan met behulp van andere technieken: BOUHUYS (1960) ging de

invloed van histamine op de alveolaire ventilatie na. STORSTEIN (1959) onderzocht de invloed op de longelasticiteit en de ademarbeid. PETIT (1960) bepaalde de weerstand in de bronchiën met behulp van de interruptiemethode. TAMMELING, GOEI en DE VRIES (1961) vergeleken de resultaten van hyperreactiviteitsbepalingen door middel van spirometrie met de uitkomsten, die gevonden werden met behulp van stikstofuitwascurven en volume-druk registratie.

Geen van deze technieken is echter goed bruikbaar bij zeer jonge kinderen. Het is namelijk in al deze gevallen noodzakelijk, gebruik te maken van een afsluitend mondstuk of een masker. Een enkele keer gelukt het een rustig kind zo te oefenen, dat hij dit afsluiten van de mond een poos volhoudt, maar meestal gaat het niet.

Om deze reden werd voor de in de Kinderkliniek te onderzoeken kinderen gezocht naar nog een andere maatstaf. Als zodanig bleek de registratie van oesophagusdrukveranderingen goed bruikbaar te zijn. Daarvoor moet weliswaar een catheter via de neus in de oesophagus worden geschoven, en dat is hoewel zeer veel kinderen het gemakkelijk en zonder huilen doorstaan, een vervelende ingreep; doch hier staat tegenover, dat gedurende het verdere onderzoek de mond „vrij” blijft.

### § 3. De oesophagusdrukregistratie

- A. De physiologie van de oesophagusdrukschommelingen.
- B. Beschrijving van de apparatuur en het gebruik daarvan.
- C. De uitvoering van de hyperreactiviteitsbepaling met behulp van de oesophagusdrukregistratie.

#### *A. De physiologie van de oesophagusdrukschommelingen*

Onder invloed van de ademhaling treden in de oesophagus drukschommelingen op, die met behulp van een ingebrachte catheter zijn te registreren.

Gemiddeld bestaat in de oesophagus een lichte onderdruk van enkele centimeters water ten opzichte van de atmosferische druk. De schommelingen in de oesophagusdruk ontstaan, evenals dat het geval is met de negatieve druk in de pleuraholte, vooral door de met de ademhaling veranderende retractiekracht van de longen. Aan het eind van een inademing zal deze retractiekracht het grootst en dus

de pleura- en de oesophagusdruk het sterkst negatief zijn; aan het eind van een uitademing is de retractiekracht kleiner en zal dus ook de pleura- en de oesophagusdruk minder sterk negatief zijn.

De oesophagusdrukveranderingen vormen een goede maat voor de intrapleurale drukschommelingen (BUYTENDIJK, 1949, FRY, 1952, MEAD, 1955, CHERNIACK 1955). De bronchusvernauwing, die door de bronchusprikkeling bij hyperreactiviteit optreedt, doet de weerstand die de in- en uitstromende lucht in de bronchi ondervindt, sterk toenemen.

Volgens de wet van Poiseuille zelfs evenredig aan de vierde macht van de straal van de bronchus (COMROE, 1962). Door deze weerstandsvermeerdering zal de ademarheid, die nodig is voor eenzelfde volumeverandering bij in- en uitademing, sterk toenemen.

Bovendien verandert ook de longcompliance, waarschijnlijk vooral ten gevolge van het optreden van een ongelijkmatige ventilatie en de daardoor optredende ongelijke tijdconstante van verschillende longdelen (TAMMELING, GOEI, DE VRIES, 1961).

Als gevolg van de grotere ademarheid en de „kleinere” dynamische compliance, neemt het intrapleurale drukverschil tussen het eind van een inademing en het eind van een uitademing duidelijk toe. Dit weerspiegelt zich uiteraard ook in de oesophagusdrukverschillen en van deze verandering, dit groter worden dus van de intraoesophageale drukschommelingen, wordt gebruik gemaakt bij de hyperreactiviteitsbepaling. Tijdens rustig ademhalen wisselt de oesophagusdruk vanaf het eind van een expiratie tot aan het eind van een inspiratie, met enkele centimeters  $H_2O$ . BUYTENDIJK (1949) kwam bij zijn berekening van de „statische” pleuradruk tot een verschil van ongeveer 4 cm  $H_2O$ . De grootte van de drukverandering is afhankelijk van de ademdiepte en de ademsnelheid.

Bij langzaam ademen is er tussen de grootte van de volumeverandering (ademdiepte) en de verandering van de oesophagusdruk een lineair verband. Bij toename van de ademfrequentie zal bij gelijkblijvend ademvolume in het algemeen de stromingsweerstand in de luchtwegen toenemen en daardoor ook het oesophagusdrukverschil (BUYTENDIJK, 1949).

Indien men de bronchusvernauwende invloed van histamine wil nagaan met behulp van oesophagusdrukregistratie, dan dienen dus ademvolume en ademsnelheid ongeveer constant te blijven, daar anders de kans op slechts schijnbaar positieve reacties toeneemt.

Bij de voor deze proefopstelling gebruikte techniek is de ademfrequentie steeds te controleren, het ademvolume niet. Bij kleine kinderen zou voor deze volumecontrole namelijk het gebruik van een plethysmograaf nodig zijn. Het verlangen de ingreep bij het kind zo eenvoudig mogelijk te houden, deed het besluit vallen hiervan af te zien, temeer ook daar de berekeningen werden gemaakt over gemiddelden van minstens tien ademhalingen en daardoor de invloed van volumeschommelingen al duidelijk kleiner is geworden.

Niettemin: in het ontbreken van volumeregistratie schuilt een foutenbron. Vergelijking van de uitkomsten van hyperreactiviteitsbepaling met behulp van oesophagusdrukregistratie en de uitkomsten van hetzelfde onderzoek met behulp van spirometrie, toonde aan, dat het gebruik van drukregistratie alléén toch voldoende betrouwbaar is.

## *B. Beschrijving van de apparatuur en het gebruik daarvan*

De gebruikte apparatuur bestond uit een Lode volume/druk recorder SH 57 en een Lode D 53 spirometer.

De eigenschappen van beide apparaten zijn uitvoerig besproken in het proefschrift van DONLEBEN (1959). Daarom zal worden volstaan met het geven van een schematisch overzicht van de drukoverbrenging en een weergave van de wijze waarop de hyperreactiviteitsbepalingen werden verricht.

De oesophagusdrukveranderingen worden gemeten via een door de neus in de oesophagus geschoven catheter, aan het eind waarvan zich een dun rubber ballonnetje bevindt.

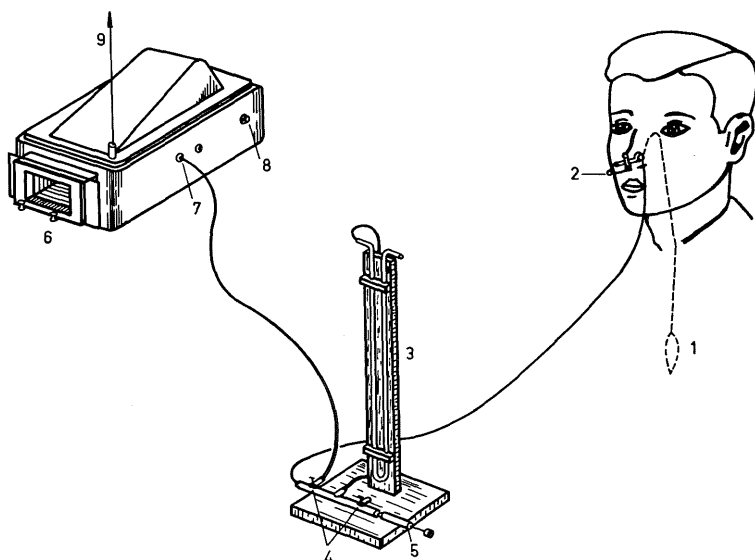
Voor het onderzoek van de kinderen werd gebruik gemaakt van een Rusch no. 10 rubber catheter, die een inwendige diameter van  $2\frac{1}{2}$  mm heeft. Deze catheters zijn stug genoeg om vlot te kunnen worden opgeschoven, terwijl ze toch minder hard zijn dan de meestal gebruikte plastic catheters, die, zoals de ervaring leerde, soms pijn veroorzaken bij het inbrengen. Als regel werd geen lokaal anaesthesie gebruikt. Aan het eind van de catheter bevindt zich een dun rubberzakje van  $\pm 10$  cm lengte en 1 cm diameter. Deze zijn kleiner dan de voor volwassenen gebruikte ballonnetjes, doch ze bleken voor kinderen goed bruikbaar te zijn (GEUBELLE, 1964).

De catheter wordt voor het inbrengen aangesloten op een drieweg-

kraan (fig. 1), waardoor het mogelijk is de oesophagusdruk te meten zowel via een watermanometer, als via de in de drukrecorder aangebrachte elektrische manometer. Bij het begin van de proef wordt de recorder met behulp van de watermanometer zodanig geijkt, dat een drukverschil van 4 cm H<sub>2</sub>O een uitslag op de recorder geeft van 1 cm.

Fig. 1

Schematisch overzicht van de apparatuur.  
(A drawing of the apparatus for measuring oesophageal pressure changes).



- 1 = oesophagus catheter (oesophageal catheter).
- 2 = neusklem (nose-clip).
- 3 = watermanometer.
- 4 = driewegkranen (three-way taps).
- 5 = spuit (syringe).
- 6 = Lode SH-57 volume-druk recorder (volume-pressure recorder).
- 7 = aansluiting oesophagus catheter (connection oesophageal catheter).
- 8 = knop voor mechanische instelling (knob for mechanical adjustment).
- 9 = verbindingsdraad tussen recorder en spirometer (connection-wire between recorder and spirometer).

Vervolgens wordt via een tweede driewegkraan met behulp van een 5 ml Recordspuit het rubber ballonnetje leeg gezogen en de catheter opgeschoven tot in de onderste helft van de oesophagus. Bij



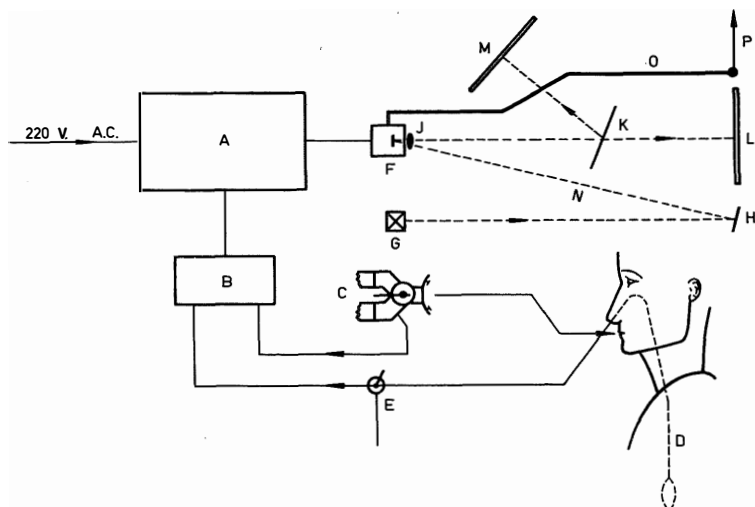
te ver opschuiven (tot in de maag) wordt bij inspiratie de druk positief i.p.v. sterker negatief. Dit is aan de drukschommelingen in de watermanometer te zien.

Soms veroorzaken de pulsaties van het hart storende drukschommelingen, die duidelijk tijdens de registratie waarneembaar zijn. Met behulp van kleine veranderingen in de positie van de catheter kan dit effect voor een groot deel worden opgeheven. De invloed van de hartactie kan bovendien geringer worden gemaakt door het kind rechtop, het liefst licht voorover, te laten zitten.

Na het inbrengen van de catheter moet 10 tot 15 minuten worden gewacht. In deze periode verdwijnen meestal de spontane contracties, die de oesophaguswand vertoont ten gevolge van het inbrengen van de catheter. Bovendien komt het kind tot rust en wordt de ademhaling regelmatig. Oudere kinderen kan dan worden uitgelegd, dat ze tijdens de drukregistratie „gewoon” moeten blijven ademen. Uiteraard verstoren hoesten, zuchten, snuiven, slikken en huilen het beeld, omdat daarbij grote drukschommelingen optreden en het bovendien weer tijd kost alvorens de ademhaling opnieuw regelmatig en rustig is geworden. De uitvoering van het onderzoek vereist daarom soms veel geduld. Indien het kind rustig meewerkt duurt het gehele onderzoek ongeveer 30 tot 40 minuten. Niet alle kinderen zijn tot dit rustig meewerken in staat. De ervaring heeft geleerd, dat in ongeveer 10 % van de gevallen het onderzoek moet worden afgebroken. Sommigen hebben bij een tweede poging hun vrees overwonnen, maar bij de overigen moet definitief van deze wijze van hyperreactiviteitsbepaling worden afgezien.

De overbrenging van de oesophagusdruk gaat via de catheter naar de watermanometer. Door verandering van de stand van de driewegkraan wordt overgeschakeld op de elektrische manometer. Via een meetversterker worden de stroomveranderingen overgebracht op een spiegel-galvanometer. Door de veranderende stand van de spiegel verplaatst zich de reflectie van een hieropvallend lichtpunt (in het horizontale vlak). De verplaatsing van de lichtreflectie kan gelijktijdig zowel op een schermpje worden waargenomen als op fotografisch papier worden vastgelegd. In verticale richting wordt het lichtpunt bewogen door volumeverandering in de spirometer. De galvanometer is n.l. via een over een katrol lopende draad (P) verbonden met een spirometer (zie fig. 2).

Schema overbrenging oesophagusdrukveranderingen.  
(Scheme for the recording of oesophageal pressure changes).



- A = meetversteker (amplifier).  
B = elektrische manometer (electric manometer).  
C = mondstuk spirometer (mouthpiece spirometer).  
D = catheter.  
E = driewegkraan met aansluiting naar watermanometer (three-way tap with connection to watermanometer).  
F = galvanometer.  
G = lichtbron (light source).  
H = spiegel I (mirror I).  
J = lens.  
K = spiegel II (mirror II).  
L = fotocassette (box-camera).  
M = matglasscherm (frosted glass screen).  
N = lichtweg (direction of light).  
O = hefboom (lever).  
P = verbinding naar spirometer (connection with spirometer).

Op deze manier kunnen met de recorder dus gelijktijdig volume- en drukveranderingen worden geregistreerd in de vorm van lusvormige volume-druk diagrammen.

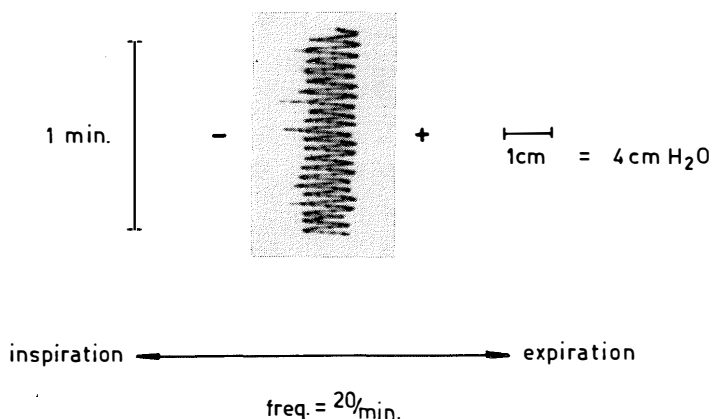
Daar bij het hier beschreven onderzoek geen volume-registratie werd toegepast, ontstonden uitsluitend uitslagen in het horizontale vlak: naar links (de negatieve richting) bij de inspiratie, en naar rechts (de positieve richting) bij de expiratie. Om toch een verplaatsing in

het verticale vlak te krijgen, werd aan de spirometerklok tijdens de registratie een continue luchtstroom van 700 ml/min. toegevoerd.

Bij ijkking van de volumedeflecties van de recorder op de volumeveranderingen van de spirometer was nl. gebleken, dat een volumeverandering van 175 ml in de spirometer het lichtbeeldje 1 cm in de verticale richting verplaatste. In de loop van 1 min. verplaatst het lichtpunt zich dus 4 cm in verticale richting. Fig. 3 geeft een voorbeeld van een oesophagusdrukcurve, die op deze manier fotografisch werd geregistreerd.

Fig. 3.

Pat. P.D. 3 jr. ♂



gem. drukverschil (mean pressure) = 1.1 cm, dus (i.e.) 4.4 cm H<sub>2</sub>O.

De oesophagusdrukcurve in fig. 3 is van een kind van 3 jaar. Het drukverschil tussen het begin en het einde van de inspiratie bedraagt hier (gemiddelde van 10 ademhalingen): 4,4 cm H<sub>2</sub>O. Omwille van de overzichtelijkheid zullen de volledige drukcurven, die verderop besproken worden, niet van boven naar beneden, maar van links naar rechts worden afgebeeld.

### C. *De uitvoering van de hyperreactiviteitsbepaling met behulp van oesophagusdrukregistratie*

De gang van zaken bij de bepaling is als volgt: De patient inhaleert

achtereenvolgens, steeds gedurende 30 seconden histaminedifosfaat-oplossingen (in opklimmende sterkte), die verstoven worden met behulp van lucht, die in een hoeveelheid van 4 l/min. door de oplossing wordt geleid. Voor deze inhalaties wordt gebruik gemaakt van een glazen kolfje\* dat de patient voor de mond houdt. De neus wordt dichtgeklemd.

Een zeer nauwkeurige dosering, zoals b.v. bij intraveneuze toediening, is met dit open systeem niet mogelijk. Met een meer gesloten systeem zoals HERXHEIMER (1951) gebruikt, is wel een enigszins grotere nauwkeurigheid te bereiken, maar ook dan zijn nog variaties in de hoeveelheden histamine, die diep in de luchtwegen doordringen, mogelijk.

Door DE VRIES (1961) is aan de hand van een onderzoek naar de reproduceerbaarheid van de uitkomsten van hyperreactiviteitsbepalingen, waarbij de histamine op de hier beschreven wijze werd geïnhaaleerd, echter aangetoond, dat deze methode voldoende betrouwbaar is voor klinisch gebruik.

Als eerste bepaling werd steeds vóór het begin van de eerste histamine-inhalatie, een curve geregistreerd na de inhalatie van gedestilleerd water; het gemiddelde van de drukverschillen tijdens tien opeenvolgende ademhalingen op deze curve, gold als uitgangswaarde. Na de inhalatie van water werden de histamine-oplossingen (histaminedifosfaat in water) in logaritmisch oplopende concentraties steeds gedurende 30 seconden verstoven, achtereenvolgens  $\frac{1}{4}$  mg histaminedifosfaat/ml water,  $\frac{1}{2}$  mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml, 8 mg/ml, 16 mg/ml en 32 mg/ml. Concentraties hoger dan 32 mg/ml werden niet gebruikt, omdat er dan kans is, dat de resorptie van histamine via het bronchusslijmvlies zo groot wordt, dat algemene reacties optreden.

Direct aansluitend aan iedere inhalatieperiode werd gedurende  $\frac{3}{4}$  tot 1 minuut de oesophagusdruk\*\* geregistreerd.

Indien namelijk bronchusobstructie optreedt dan gebeurt dit als regel reeds tijdens de inhalatie of anders binnen enkele seconden daarna. Bij de op deze manier uitgevoerde hyperreactiviteitsbepa-

\* „Doppelinhalator” fa. Blümel, Wiesbaden.

\*\* Hoewel het eigenlijk gaat om een drukverschil (tussen het begin en het eind van één ademhaling) zal bij het bespreken van de curven kortheidshalve de term: oesophagusdruk gebruikt worden.

lingen bleek, dat kinderen met een verhoogde histaminegevoeligheid (die dus hyperreactiviteit vertonen) reageren met een groter worden van de oesophagusdruk.

Naar analogie van de hyperreactiviteitsbepalingen met behulp van spirometrie, wordt de laagste histamineconcentratie, die een duidelijke stijging van de oesophagusdruk veroorzaakt, de drempelwaarde genoemd.

Onder „duidelijke stijging” wordt verstaan een stijging van 2 cm H<sub>2</sub>O of meer. Deze grens van 2 cm H<sub>2</sub>O is arbitrair. Wil men echter de uitkomsten bij verschillende groepen kinderen met elkaar kunnen vergelijken, dan is een dergelijke afspraak nodig. Uit de onderlinge vergelijking van de drukcurven van 25 kinderen met CARA blijkt, zoals in § 5, tabel 6 zal worden aangetoond, dat de drempelwaarden berekend naar het criterium: een drukstijging van 2 cm H<sub>2</sub>O, niet significant verschillen van de drempelwaarden, die verkregen worden indien bij de berekening wordt uitgegaan van een criterium van 4 cm H<sub>2</sub>O. Bij het gebruik van een drukstijging van 2 cm H<sub>2</sub>O als critische waarde, is de kans, dat kleine drukschommelingen toch als drempel worden beschouwd, gering. Indien ook na de inhalatie van de hoogste concentratie histamine (32 mg/ml) geen drukstijging van 2 cm H<sub>2</sub>O of meer optreedt, is er geen meetbare histamedrempel en dus geen meetbare hyperreactiviteit. Een dergelijke negatieve reactie wordt, daar het niet uitgesloten is, dat bij gebruik van nog hogere concentraties, wel een drempel zou worden gevonden, weergegeven d.m.v. de uitdrukking: de histamedrempel is hoger dan 32 mg/ml ( $> 32$  mg/ml).

Omdat het bekend is, dat de bronchiale hyperreactiviteit een zekere neiging tot een 24-uurs rhytme vertoont (DE VRIES, 1961) werden de bepalingen van alle kinderen op dezelfde tijd, nl. om 8.30 v.m. verricht.

Om de betrouwbaarheid van de oesophagusdrukregistratie als indicator voor de aanwezigheid van hyperreactiviteit te toetsen, werd bij 25 kinderen een hyperreactiviteitsonderzoek verricht met vrijwel gelijktijdige registratie van oesophagusdrukschommelingen en spirometrische longfunctieveranderingen. De uitkomsten van dit onderzoek worden in § 5 besproken. Het hyperreactiviteitsonderzoek bij de schoolkinderen uit de aselechte steekproef (zie Hoofdstuk V) werd

verricht met behulp van spirometrie. Daarom volgt hier ook een korte bespreking van de daarbij gebruikte criteria.

Bij hyperreactiviteitsbepalingen met behulp van spirometrie worden de volgende criteria gebruikt: (DE VRIES, TAMMELING, ORIE, 1962): De laagste concentratie histamedifosfaat (in mg/ml), die een daling van de Vitale Capaciteit en/of 1-Seconde Waarde veroorzaakt van 10 % of meer, geldt als drempelwaarde.

De 1-Seconde Waarde bleek bij de kinderen als maatstaf iets minder goed bruikbaar te zijn dan bij volwassenen. Dit is waarschijnlijk aan 2 factoren te wijten: 1. het leren blazen van een betrouwbare 1-Seconde Waarde is moeilijker dan van een goede Vitale Capaciteit. 2. in absolute waarde uitgedrukt (ml) is de 1-Seconde Waarde bij een kind natuurlijk veel kleiner dan bij een volwassene: een geringe fout doet daardoor een kind sneller de 10 %-grens overschrijden. Om deze reden is bij de uitvoering van het onderzoek voor dit proefschrift, voor zover daarbij van spirometrie gebruik werd gemaakt, de volgende regel aangehouden: een drempelwaarde is bereikt, indien de Vitale Capaciteit 10 % of meer daalt en/of indien de 1-Seconde Waarde 20 % of meer daalt.

Het gebruik van de Vitale Capaciteit en 1-Seconde Waarde als indicatoren voor de aanwezigheid van hyperreactiviteit vereist een goede medewerking van de kant van de patient. Kinderen van 7 jaar en ouder zijn als regel, nadat hen wat tijd is gegund om enigszins met het toestel vertrouwd te raken en ze even hebben kunnen oefenen, goed in staat actief mee te werken. Bij jongere kinderen lukt dit meestal niet en blijft dus alleen de mogelijkheid van oesophagusdrukregistratie over.

#### § 4. Enkele voorbeelden van hyperreactiviteitsbepaling met behulp van oesophagusdrukregistratie

In fig. 4 is weergegeven de curve van Pat. G. P. ♂ 6 jaar. Patientje was opgenomen wegens astma. Tijdens het onderzoek was zijn toestand goed. Bij auscultatie waren geen rhonchi te horen. De curve is zeer regelmatig. De gemiddelde druk vóór het begin van het onderzoek is 6,8 cm H<sub>2</sub>O (ademfrequentie 20/min.). Na het inhaleren van histamine in oplopende concentraties treedt na de inhalatie van 8 mg/ml een lichte stijging op: tot gem. 7,6 cm/H<sub>2</sub>O. Het verschil t.o.v. de beginwaarde is echter 0,8 cm en dus onvoldoende

Pat. G.P. 6 jr. ♂

before



gem. druk  
(mean press) = 6.8 cm H<sub>2</sub>O  
adem freq. = 20/min.  
(resp. freq.)

water

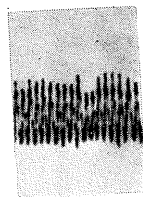


6.8 cm H<sub>2</sub>O  
22/min.

Fig. 4

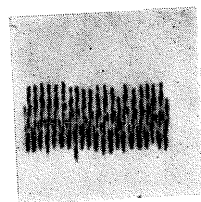
\*

$\frac{1}{4}$  mg Hist./ml H<sub>2</sub>O



6.8 cm H<sub>2</sub>O  
22/min.

$\frac{1}{2}$  mg/ml H<sub>2</sub>O



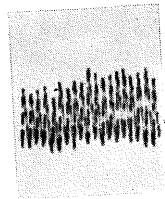
6.8 cm H<sub>2</sub>O  
22/min.

1 mg/ml H<sub>2</sub>O



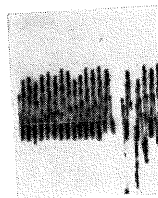
6.4 cm H<sub>2</sub>O  
20/min.

2 mg/ml H<sub>2</sub>O



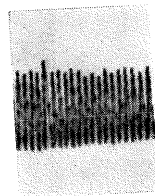
gem. druk  
(mean press) = 6.8 cm H<sub>2</sub>O  
adem freq. = 20/min.  
(resp. freq.)

4 mg/ml H<sub>2</sub>O



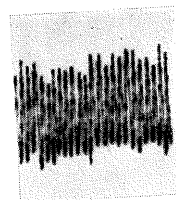
6.8 cm H<sub>2</sub>O  
22/min.

8 mg/ml H<sub>2</sub>O



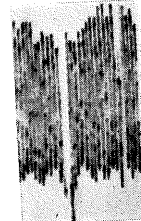
7.6 cm H<sub>2</sub>O  
22/min.

16 mg/ml H<sub>2</sub>O



9.2 cm H<sub>2</sub>O  
22/min.

32 mg/ml H<sub>2</sub>O

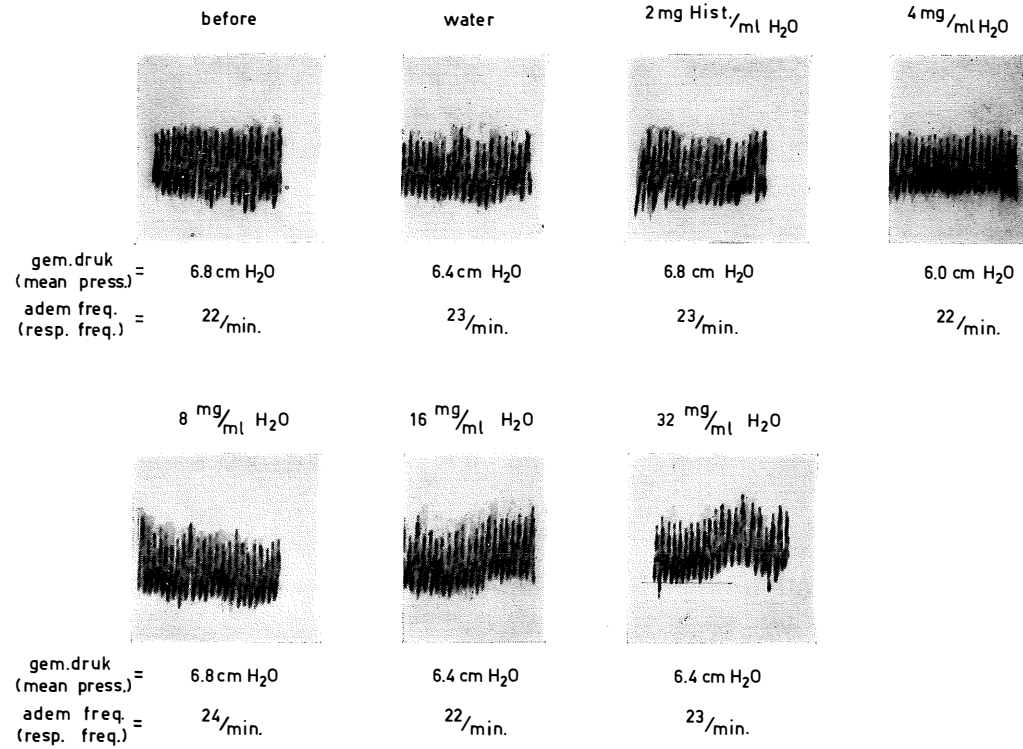


16.4 cm H<sub>2</sub>O  
26/min.

\* Hist. = Histamine difosfaat (fig. 4 t/m 9).

Pat. G.P. 6 jr. ♂ (after 10 mg thiazinamium)

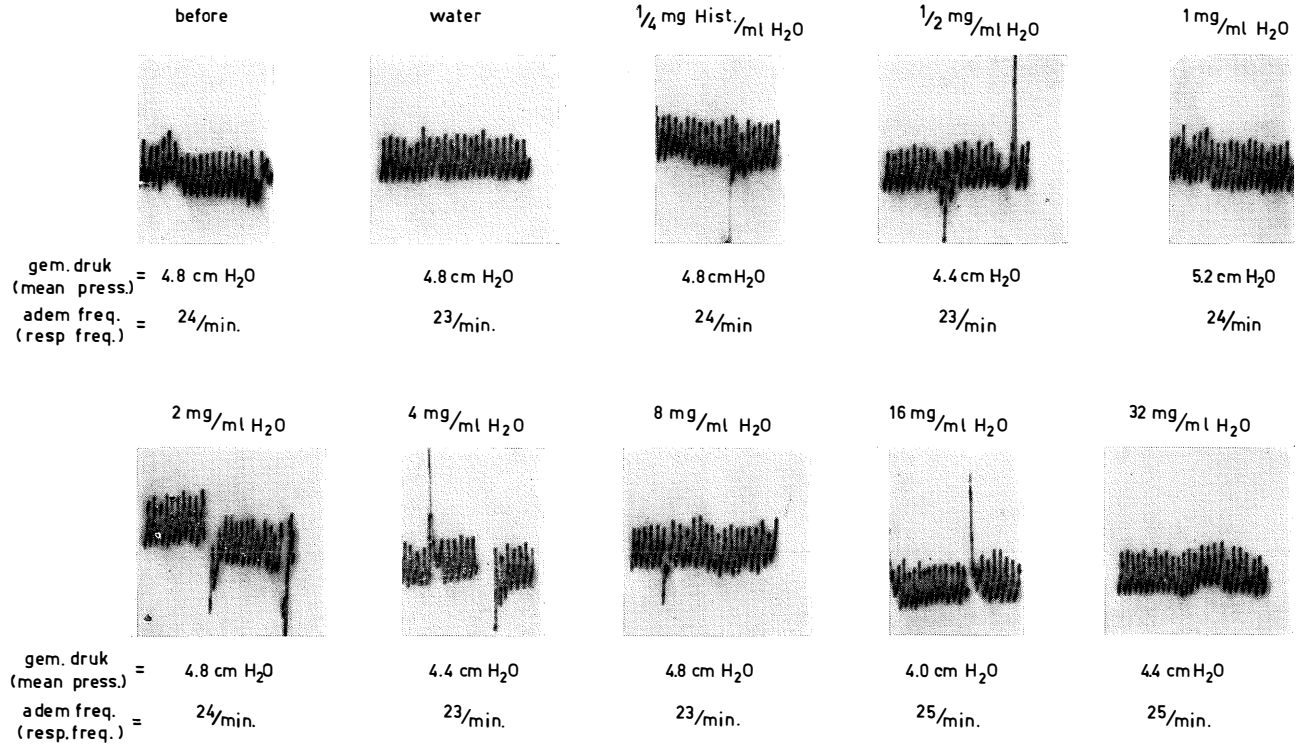
Fig. 5





Pat. S.J. 4 jr. ♂

Fig. 6



voor een „drempel”. Na de inhalatie van 16 mg/ml stijgt de druk tot gem. 9,2 cm/H<sub>2</sub>O. Het verschil is nu: 2,4 cm/H<sub>2</sub>O. De histamine-drempel is voor deze patient dus bereikt na inhalatie van histamine in een concentratie van 16 mg/ml. Na inhalatie van 32 mg/ml stijgt de druk door tot 16,4 cm/H<sub>2</sub>O. (De ademfrequentie stijgt tot 26/min.). Het verschil bedraagt nu 9,6 cm/H<sub>2</sub>O, maar de drempel was dus al na inhalatie van 16 mg/ml bereikt.

Bij hetzelfde patientje werd een uur later het onderzoek herhaald.

Een half uur van te voren was 10 mg thiazinamium (Multergan R) intramusculair gegeven. Fig. 5 laat zien dat door de invloed van dit antihistaminicum een reactie op histamine-inhalatie uitblijft: ook na de inhalatie van 32 mg/ml blijft de oesophagusdruk ongeveer 6 cm H<sub>2</sub>O.

Het is dus van belang er voor te zorgen, dat patienten de laatste 24 uur voor het onderzoek geen medicamenten, met name geen antihistaminica gebruiken.

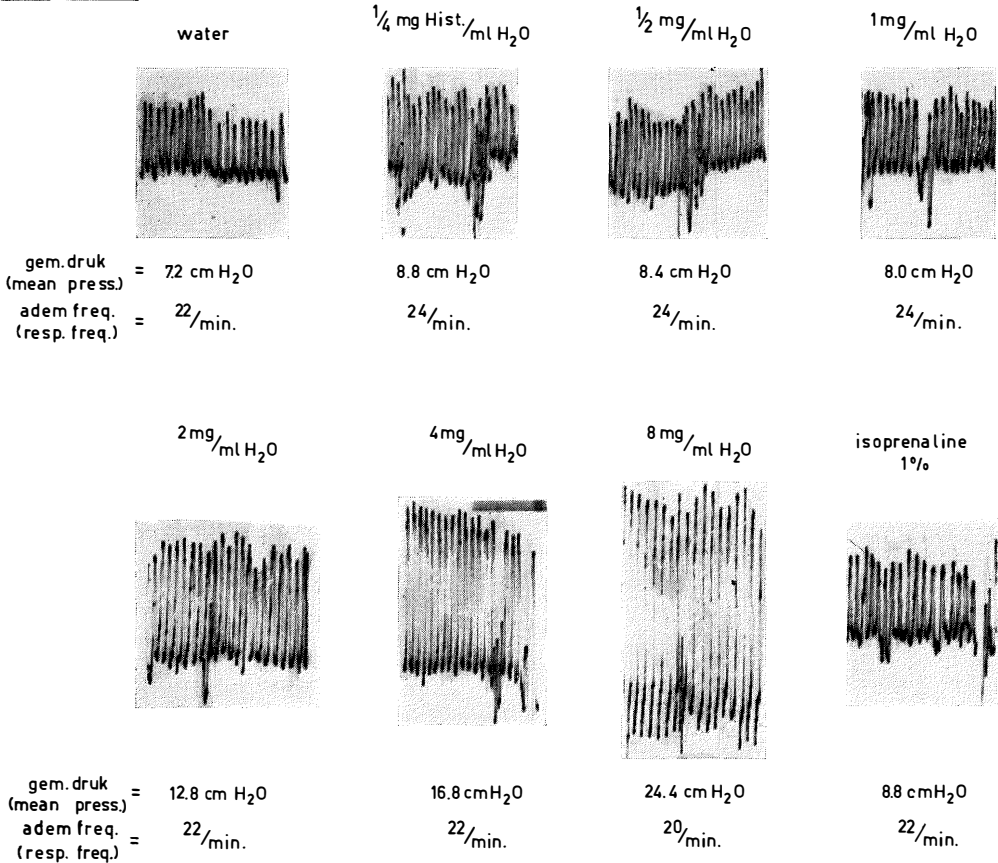
Bij het grootste deel van de kinderen, die noch klinisch noch anamnestic aanknopingspunten voor de aanwezigheid van CARA vertonen, veroorzaakt de inhalatie van histamine (tot en met een concentratie van 32 mg/ml) geen stijging van de oesophagusdruk. Fig. 6 geeft de curve weer van patientje S. J., ♂ 4 jaar, die was opgenomen wegens een ijzergebreksanaemie. De druk voor het begin van het onderzoek bedraagt 4,8 cm H<sub>2</sub>O en is na inhalatie van histamine 32 mg/ml: 4,4 cm H<sub>2</sub>O. De ademfrequentie is vrijwel constant.

De volgende curve (fig. 7) geeft het onderzoek weer bij een meisje J. P., 10 jaar, dat in verband met ernstige astma-aanvallen was opgenomen. Op de dag van de hyperreactiviteitsbepaling was zij in vrij goede conditie. Bij auscultatie klonk het expirium nog licht verlengd en diffuus verspreid waren enkele piepende rhonchi te horen. Spirometrie, vlak van te voren verricht, leverde een Vitale Capaciteit op van 1940 ml (normaalwaarde voor haar lengte: 2010 ml), 1-Seconde Waarde: 975 ml (normaal = 1610 ml). Na de inhalatie van histamine in een concentratie van 2 mg/ml stijgt de oesophagusdruk, die van te voren 7,2 cm H<sub>2</sub>O bedroeg, tot 12,8 cm H<sub>2</sub>O. Een histamedrempel is hier dus al na inhalatie van 2 mg/ml bereikt. Na inhalaties van hogere concentraties stijgt de druk door: 16,8 cm H<sub>2</sub>O (na 4 mg/ml) en 24,4 cm H<sub>2</sub>O (na 8 mg/ml). Ook hier blijft de ademfrequentie vrijwel constant.

Na de inhalatie van de concentratie 8 mg/ml werd patientje dyspnoisch en begon hoorbaar te piepen. Na een spray van isoprenaline 1 % gedurende 30 seconden, verdween de benauwdheid snel. De oesophagusdruk daalde weer tot 8,8 cm H<sub>2</sub>O, dat is dus bijna de uitgangswaarde. Ook in twijfelgevallen, als men niet zeker is of een gevonden positieve reactie inderdaad als gevolg van een bronchus-obstructie (en niet zoals bij spirometrie denkbaar is door b.v. vermoeidheid) opgetreden is, kan men ter controle gebruik maken van isoprenaline-inhalatie.

Fig. 7

Pat. J.P. 10 jr ♀

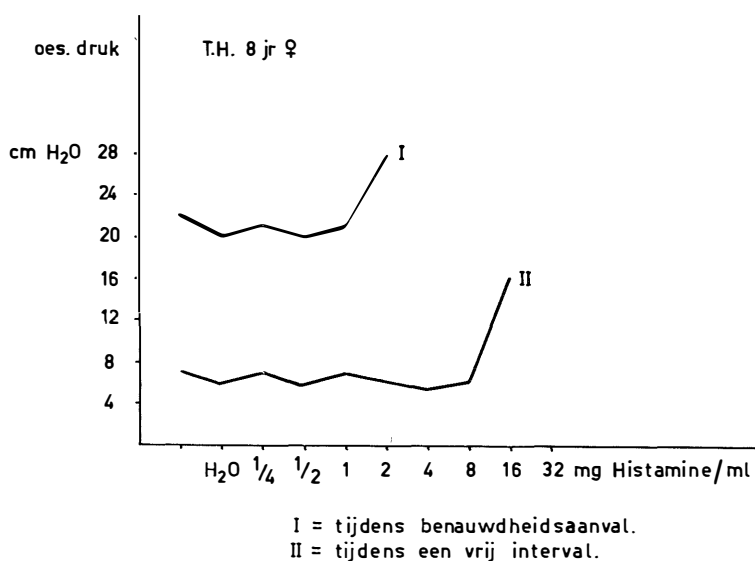


In de regel wordt de drempelwaarde bereikt vóórdat een zichtbare dyspnoe optreedt, wat uiteraard een voordeel is. Soms is de optredende bronchusvernauwing toch zo sterk, dat tegelijk met het bereiken van de drempelwaarde de patient ook benauwd wordt. Bij deze kinderen verdween de benauwdheid echter spoedig na de inhalatie van 1 % isoprenaline (gedurende 30 seconden).

Bij geen van de onderzochte kinderen werden verschijnselen gevonden, die wezen op histamine overdosering (rode gelaatskleur, hoofdpijn, tachycardie of collaps).

Het is van belang het onderzoek te verrichten onder omstandigheden, die voor alle kinderen zo gelijk mogelijk zijn. Het is voor de hand liggend b.v. dat tijdens een astma-aanval, als dus reeds een duidelijke bronchusvernauwing bestaat, een lagere histaminedrempel zal worden gevonden dan tijdens een klachtenvrije periode. De volgende figuur (fig. 8) geeft hiervan een duidelijke illustratie.

Fig. 8



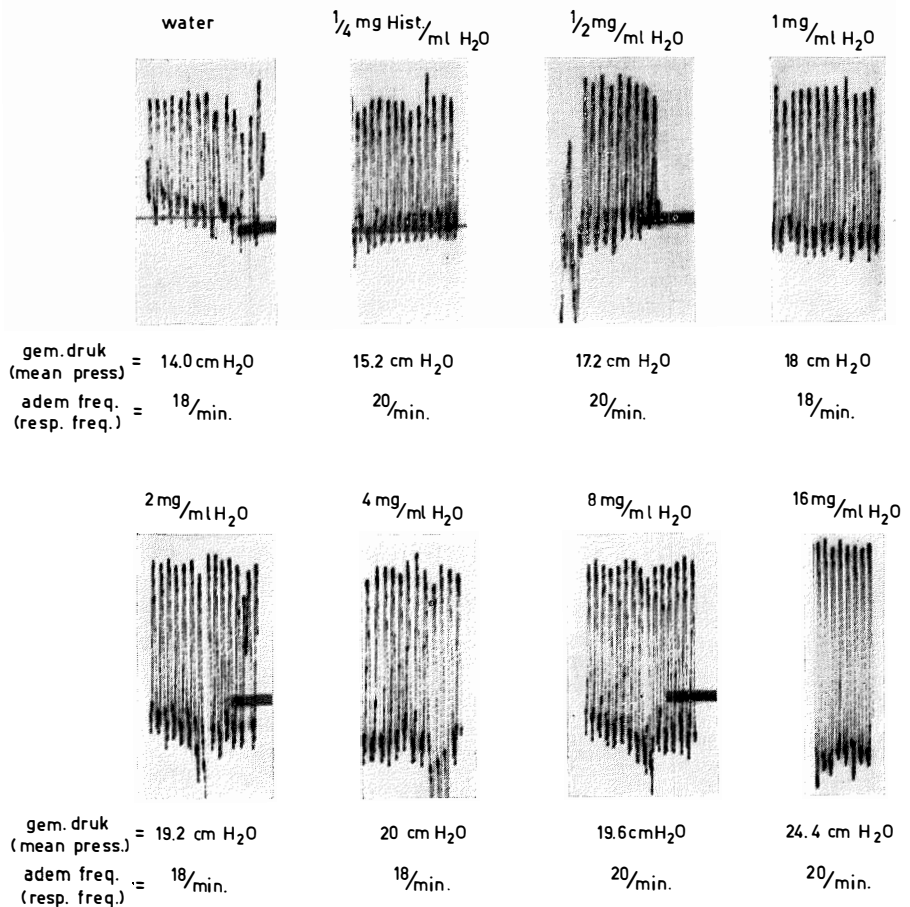
Het meisje T. H. (8 jaar) werd op 18-10-'62 met een astma-aanval in de Kinderkliniek opgenomen. De volgende morgen, toen haar toestand (zonder medicatie) al duidelijk verbeterd was, werd een oeso-

phagusdrukcurve gemaakt. Zij bleek toen een drempel te vertonen na inhalatie van histamine in een concentratie van 2 mg/ml. Twee weken later, toen zij klachtenvrij was, werd het onderzoek herhaald: de drempel bleek te zijn gestegen tot 16 mg/ml.

Om de invloed van een reeds aanwezige bronchusobstructie zo veel mogelijk uit te schakelen, is er naar gestreefd de kinderen in een klachtenvrije periode te onderzoeken. Dit gelukte niet steeds. Er zijn nu eenmaal kinderen die vrijwel dagelijks iets benauwd zijn

Fig. 9

Pat. R. B. 11 jr. ♀



en piepen, zeker als er geen medicamenten mogen worden gegeven. Patientje R. B. ♀, 11 jaar (fig. 9) is hiervan een voorbeeld. Thuis had zij vaak heftige benauwdheidsaanvallen. In de kliniek was haar toestand beter, maar auscultatoir bleven een verlengd expirium en piepende rhonchi hoorbaar. Haar Vitale Capaciteit en 1-Sec. Waarde waren vlak voor het onderzoek respectievelijk 1725 ml (norm. = 2010 ml) en 600 ml (norm. = 1610 ml). Bij de hyperreactiviteitsbepaling blijkt de oesophagusdruk vóór het begin van het onderzoek reeds duidelijk te hoog te zijn: 14 cm H<sub>2</sub>O. Tijdens de histamine-inhalaties stijgt de druk voortdurend, maar niet zo abrupt als meestal te zien is. Na de inhalatie van de concentratie 16 mg/ml, bedraagt de druk 24,4 cm H<sub>2</sub>O. De drempelwaarde is echter reeds bereikt bij de concentratie: 1/2 mg/ml; de druk is dan 17,2 cm H<sub>2</sub>O, dat is 3,2 cm meer dan de uitgangswaarde.

Hoewel de klinische toestand van een patient zeker van invloed is op de meetbare graad van hyperreactiviteit, is het niet zo, dat de hoogte van de histamedrempel uitsluitend afhangt van de eventueel reeds aanwezige bronchusvernauwing. DE VRIES (1962) toonde aan, dat na toediening van ganglionblokkerende middelen, zoals b.v. hexamethonium, een significante stijging van de Vitale Capaciteit en 1-Seconde Waarde optrad, zonder dat de histamedrempel veranderde. Anderzijds steeg de histamedrempel significant na toediening van cyproeptadine, zonder dat de Vitale Capaciteit en 1-Seconde Waarde veranderden.

## § 5. Vergelijking van 2 methoden voor hyperreactiviteitsonderzoek: oesophagusdrukregistratie en spirometrie

Teneinde na te gaan of de hyperreactiviteitsbepaling met behulp van oesophagusdrukregistratie even betrouwbaar is als de methode, waarbij gebruik gemaakt wordt van de verandering van de Vitale Capaciteit en/of de 1-Seconde Waarde, werd een groep van 25 kinderen met verschijnselen van CARA gelijktijdig met beide methodieken onderzocht. De uitvoering van dit onderzoek was als volgt: Na iedere inhalatieperiode van 30 seconden, werd gedurende ongeveer 1 minuut de oesophagusdruk geregistreerd, onmiddellijk in aansluiting daaraan werd dan 2 keer de Vitale Capaciteit en de 1-Seconde Waarde bepaald. Hoewel bekend is, dat de bronchusvernauwing ten gevolge

van histamine-inhalatie soms vrij kort duurt, vinden bij de hiervoor genoemde uitvoering van het onderzoek beide bepalingen zo snel achter elkaar plaats, dat het tijdsverschil van  $\frac{1}{2}$  à 1 minuut vermoedelijk geen merkbare invloed zal hebben, al zou een lichte verschuiving in de richting van lagere drempels bij de oesophagusdruk-methode niet ondenkbaar zijn.

In de figuren 10 t/m 13 zijn de curves weergegeven van enkele van de onderzochte kinderen: De oesophagusdrukken na iedere inhalatie-periode staan bovenaan in cm H<sub>2</sub>O, de Vitale Capaciteiten en 1-Seconde Waarden daaronder in ml. De figuren 10 en 11 zijn de curves van 2 jongens met astma. In beide gevallen stijgt de oesophagusdruk na de inhalatie van histamine in de concentratie 32 mg/ml sterk en dalen de VC en 1-Seconde Waarde eveneens zeer duidelijk. Bij patient P. P. (fig. 10) stijgt de druk van ongeveer 10 cm H<sub>2</sub>O tot 22,8 cm H<sub>2</sub>O, terwijl de VC daalt van 1900 ml tot 800 ml. De drempel-

Fig. 10

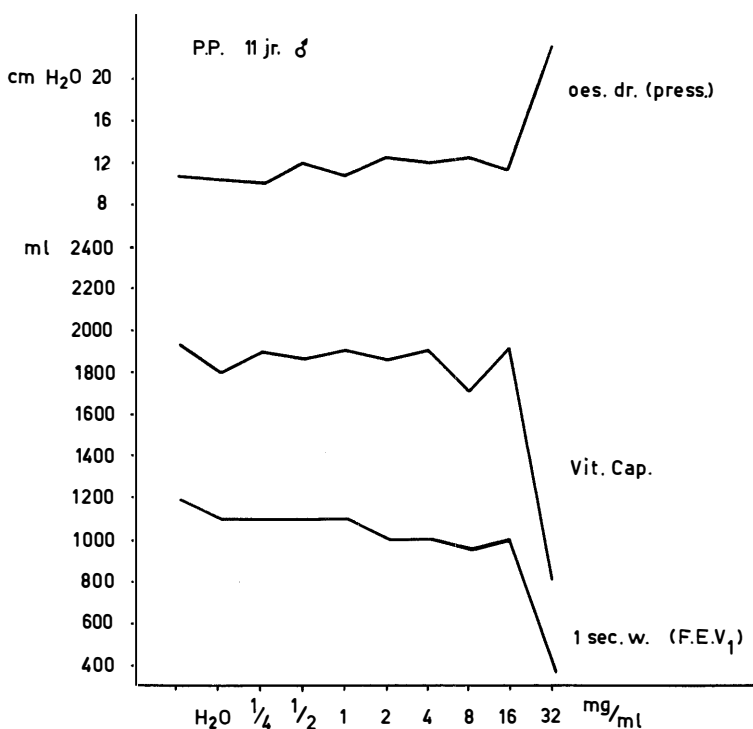
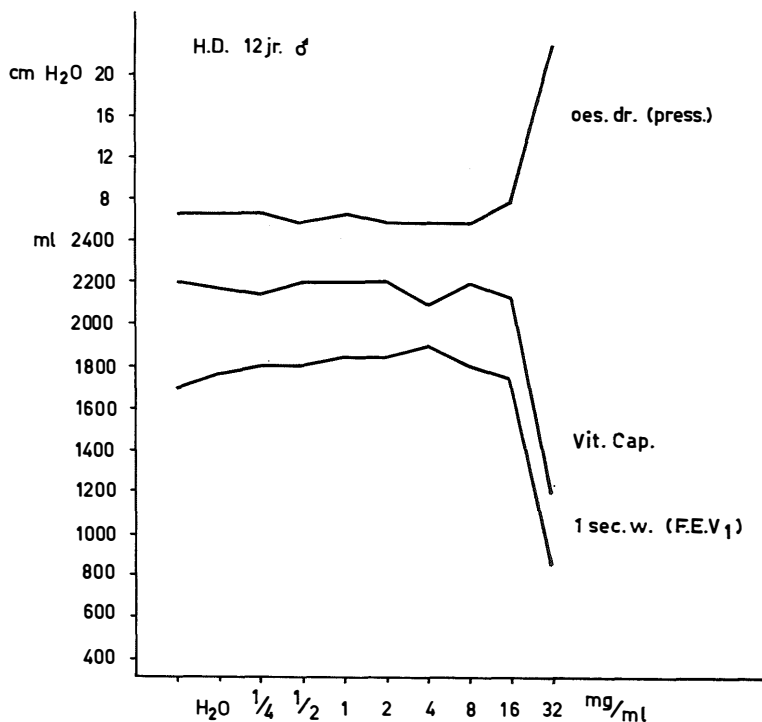


Fig. 11



waarde is bij gebruik van elk van de drie criteria dus 32 mg/ml. Bij patient H. D. (fig. 11) stijgt de druk na 16 mg/ml enigszins namelijk tot 7,6 cm H<sub>2</sub>O, om vervolgens sterk door te stijgen tot 22,8 cm na 32 mg/ml. De VC blijft vrijwel gelijk tot na de inhalatie van histamine in de concentratie 16 mg/ml. Na de inhalatie van concentratie: 32 mg/ml daalt de VC sterk tot 1200 ml. De 1-Seconde Waarde blijft eveneens tot na de concentratie 16 mg/ml ongeveer constant, om daarna te dalen tot 860 ml. Ook bij dit kind ligt de drempel in alle drie gevallen bij 32 mg/ml.

De figuren 12 en 13 laten de curven zien van twee jongens, die noch klinisch, noch anamnestic verschijnselen van CARA hadden. Bij beide jongens blijven de oesophagusdruk, de VC en de 1-Seconde Waarde tot na de inhalatie van histamine in de hoogste concentratie (32 mg/ml) vrijwel onveranderd.

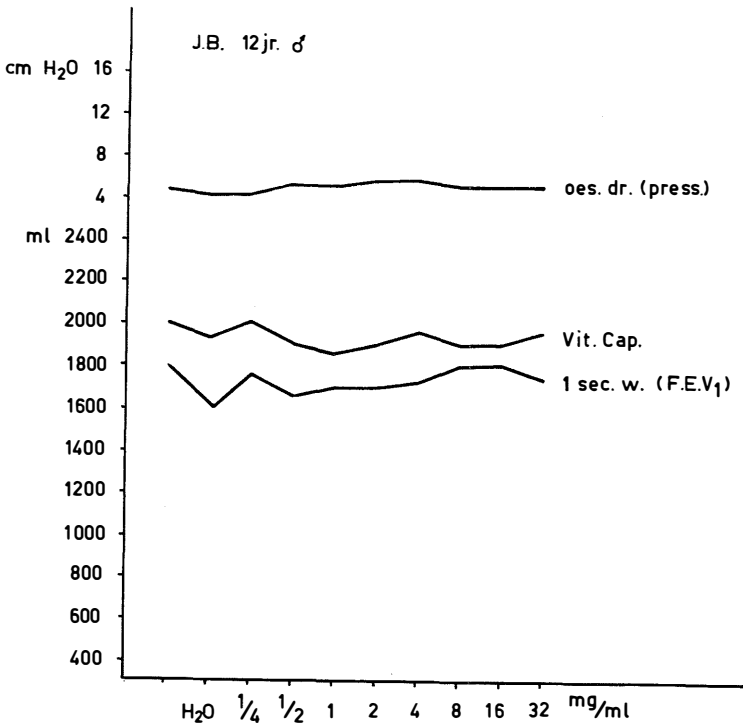
De 1-Seconde Waarde van E. G. (fig. 13) daalt iets na 32 mg/ml,



maar toch lang niet 20 %. Bij beide jongens was geen histamine-drempel aantoonbaar; dat wil zeggen: niet na inhalatie van histamine tot en met de concentratie van 32 mg/ml.

Als regel wordt een dergelijke bevinding weergegeven met de uitdrukking: de histamedrempel is  $> 32$  mg/ml.

Fig. 12



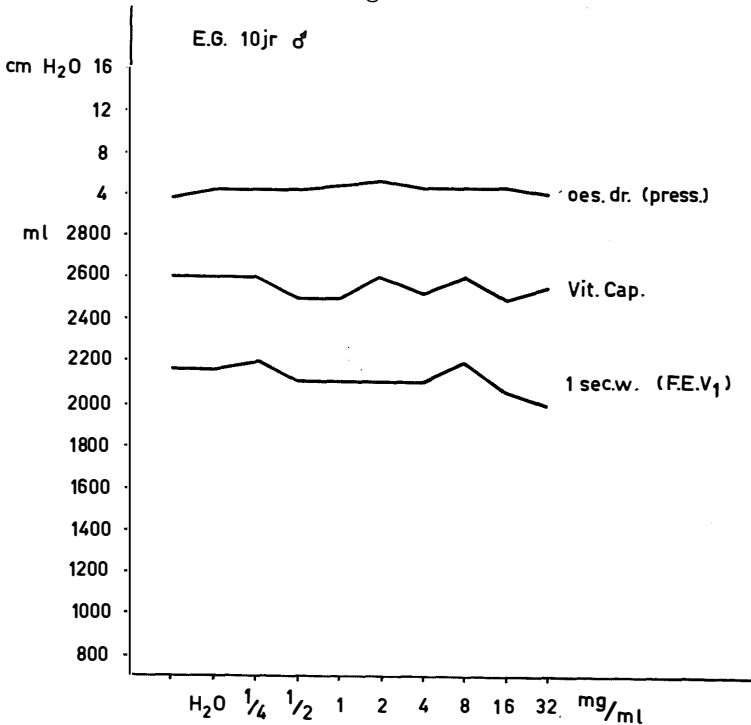
Bovenstaande voorbeelden wekken de verwachting, dat de resultaten van het hyperreactiviteitsonderzoek vrijwel steeds dezelfde zullen zijn, onafhankelijk van het feit of het geschiedt door middel van oesophagusdrukregistratie, dan wel met behulp van spirometrie.

In tabel 3 (blz. 42) zijn van 25 kinderen de histamedrempelwaarden weergegeven, zoals die gevonden werden na gelijktijdige registratie van oesophagusdruk, Vitale Capaciteit en 1-Seconde Waarde.

De criteria, die werden gebruikt om aan te geven, dat een drempel bereikt was, waren als volgt:

- a. de drempelwaarde is de laagste concentratie, die een daling van 10 % of meer van de Vitale Capaciteit veroorzaakt ( $M_1$ ).
- b. de drempelwaarde is de laagste concentratie, die een daling van 20 % of meer van de 1-Seconde Waarde veroorzaakt ( $M_2$ ).
- c. de drempelwaarde is de laagste concentratie, die een stijging van de oesophagusdruk van 2 cm  $H_2O$  of meer veroorzaakt ( $M_3$ ).

Fig. 13



- d. de drempelwaarde is de laagste concentratie, die een stijging van de oesophagusdruk van 4 cm  $H_2O$  of meer veroorzaakt ( $M_4$ ).

Deze criteria zijn arbitrair en in zekere zin dus willekeurig. Criterium a ( $M_1$ ) is echter algemeen aanvaard en in de praktijk goed bruikbaar gebleken. (TAMMELING, GOEI en DE VRIES, 1961).

Waar het bij het beoordelen van de uitkomsten bij dit groepje van 25 kinderen op aan komt, is met name of de oesophagusdrukregistratie bij het gebruik van criteria c ( $M_3$ ) en d ( $M_4$ ) even betrouwbaar is als criterium a ( $M_1$ ).

Tabel 3

Drempelwaarden bij 25 CARA-patienten. Vergelijking van 4 criteria:  $M_1$ : daling VC 10 % of meer,  $M_2$ : daling 1-Sec. Waarde 20 % of meer,  $M_3$ : stijging oes.druk 2 cm of meer,  $M_4$ : stijging oes.druk van 4 cm of meer.

Naam	$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$
	daling VC 10 % of meer	daling 1-Sec.W. 20 % of meer	stijging v. oesophagus- druk 2 cm of meer	stijging v. oesophagus- druk 4 cm of meer
1. M. W.	16 mg	32 mg	16 mg	32 mg
2. F. v. d. W.	32 "	32 "	16 "	32 "
3. J. P.	16 "	8 "	8 "	16 "
5. R. B.	8 "	8 "	1/2 "	1 "
6. H. B.	32 "	8 "	32 "	32 "
7. P. P.	32 "	32 "	32 "	32 "
10. T. V.	32 "	32 "	16 "	32 "
15. H. H.	8 "	16 "	16 "	16 "
17. R. K.	16 "	2 "	32 "	32 "
22. A. H.	4 "	2 "	1 "	1 "
24. J. L.	32 "	32 "	32 "	32 "
41. H. D.	32 "	32 "	32 "	32 "
45. J. P.	8 "	4 "	4 "	4 "
63. W. N.	> 32 "	32 "	> 32 "	> 32 "
65. G. R.	> 32 "	32 "	32 "	32 "
89. J. B.	1 "	2 "	4 "	8 "
90. B. F.	8 "	8 "	8 "	8 "
91. M. I.	8 "	8 "	8 "	8 "
98. H. B.	8 "	1 "	4 "	8 "
108. B. P.	32 "	32 "	32 "	32 "
120. H. D.	16 "	16 "	16 "	16 "
123. H. N.	16 "	16 "	16 "	16 "
126. W. S.	> 32 "	> 32 "	> 32 "	> 32 "
134. J. M.	16 "	16 "	16 "	16 "
147. B. d. B.	4 "	4 "	4 "	4 "

De in tabel 3 gevonden drempelwaarden kunnen worden uitgedrukt in de exponenten van 2 (de concentraties van de histamine worden immers steeds verdubbeld).

In tabel 4 zijn deze exponenten voor alle vier hiervoor genoemde criteria weergegeven als maat voor de drempelwaarden. Deze methode heeft het voordeel, dat het verschil van de exponenten gelijk is met het concentratietrapverschil.

Tabel 4

Drempelwaarden bij 25 CARA-patienten. Vergelijking van 4 criteria:  $M_1$ : daling VC 10% of meer,  $M_2$ : daling 1-Sec. Waarde 20% of meer,  $M_3$ : stijging oes.druk 2 cm of meer,  $M_4$ : stijging oes.druk van 4 cm of meer. De drempelwaarden zijn uitgedrukt in exponenten van 2.

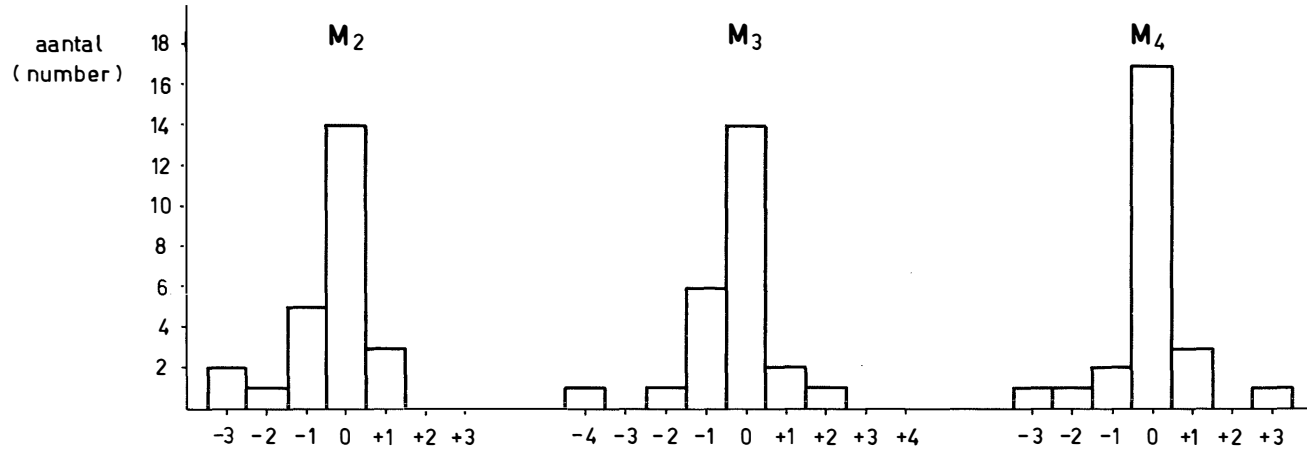
	$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$
	daling VC 10 % of meer	daling 1-Sec.W. 20 % of meer	stijging v. oesophagus- druk 2 cm of meer	stijging v. oesophagus- druk 4 cm of meer
1. M. W.	4	5	4	5
2. F. v. d. W.	5	5	4	5
3. J. P.	4	3	3	4
5. R. B.	3	3	—1	0
6. H. B.	5	3	5	5
7. P. P.	5	5	5	5
10. T. V.	5	5	4	5
15. H. H.	3	4	4	4
17. R. K.	4	1	5	5
22. A. H.	2	1	0	0
24. J. L.	5	5	5	5
41. H. D.	5	5	5	5
45. J. P.	3	2	2	2
63. W. N.	6	5	6	6
65. G. R.	6	5	5	5
89. J. B.	0	1	2	3
90. B. F.	3	3	3	3
91. M. I.	3	3	3	3
98. H. B.	3	0	2	3
108. B. P.	5	5	5	5
120. H. D.	4	4	4	4
123. H. N.	4	4	4	4
126. W. S.	6	6	6	6
134. J. M.	4	4	4	4
147. B. d. B.	2	2	2	2

In de eerste plaats werd nagegaan of bij het gebruik van deze verschillende criteria significant verschillen tussen de drempelwaarden werden gevonden. Bij bewerking van de uitkomsten, met behulp van variantie-analyse, bleek dit niet het geval te zijn.

In fig. 14 zijn de uitkomsten, bij gebruik van de criteria:  $M_2$ ,  $M_3$  en  $M_4$ , in diagramvorm nog eens vergeleken met de resultaten van het onderzoek met behulp van de bepaling van de Vitale Capaciteit ( $M_1$ ). (zie blz. 44).

De volgende kleine tabel (tabel 5) laat verder de gemiddelde concentratietrapverschillen zien bij onderlinge vergelijking van de vier verschillende criteria.

Fig. 14



-1 = 1 concentratietrap lager dan bij M<sub>1</sub>  
 +1 = 1 concentratietrap hoger dan bij M<sub>1</sub> etc.

-1 = 1 concentration step lower than with M<sub>1</sub>  
 +1 = 1 concentration step higher than with M<sub>1</sub> etc.

Comparison of hyperreactivity determination methods with four different criteria in a group of twentyfive children: M<sub>1</sub> = VC lowering 10 % or more, M<sub>2</sub> = F.E.V.<sub>1</sub> lowering 20 % or more, M<sub>3</sub> = oesophageal pressure changes rising 2 cm H<sub>2</sub>O or more and M<sub>4</sub> = oes. pr. changes rising 4 cm H<sub>2</sub>O or more. The results of criteria M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> and M<sub>4</sub> are compared with the results of criterion M<sub>1</sub>.

Tabel 5

De gemiddelde concentratietrapverschillen bij onderlinge vergelijking van de vier verschillende criteria voor de histaminedrempelwaardebepaling.

	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>
M <sub>1</sub>	x			
M <sub>2</sub>	0,32	x		
M <sub>3</sub>	0,24	0,08	x	
M <sub>4</sub>	0,04	0,36	0,28	x

De gemiddelde verschillen zijn dus alle zeer gering. Vooral M<sub>1</sub> (VC 10 %) en M<sub>4</sub> (oes.dr. 4 cm) komen zeer goed met elkaar overeen.

In tabel 6 zijn dan ten slotte nog de gemiddelde drempelwaarden met de standaarddeviaties weergegeven, ook nu weer uitgedrukt als de exponenten van 2.

Tabel 6

Gemiddelde drempelwaarden (als exponenten van 2) met standaarddeviatie:

	gemiddelde	S.D.
M <sub>1</sub> = VC daling 10 % of meer . . . . .	= 3,88	1,33
M <sub>2</sub> = 1-Sec.W. daling 20 % of meer . . . . .	= 3,56	1,64
M <sub>3</sub> = stijging v. d. druk van 2 cm H <sub>2</sub> O of meer	= 3,64	1,73
M <sub>4</sub> = stijging v. d. druk van 4 cm H <sub>2</sub> O of meer	= 3,92	1,61

De conclusie luidt, dat er bij vergelijking van de aan de hand van de vier hiervoor genoemde criteria verkregen drempelwaarden bij deze 25 kinderen met CARA geen significante onderlinge verschillen bestaan. Om deze reden werd besloten bij hyperreactiviteitsbepalingen met behulp van de oesophagusdruk het criterium 2 cm H<sub>2</sub>O drukstijging als maat voor het bereiken van de histaminedrempelwaarde aan te houden.

## § 6. De reproduceerbaarheid van histaminedrempelwaarden

In hoeverre mag men bij de herhaling van een bij een bepaalde groep kinderen verricht hyperreactiviteitsonderzoek verwachten dezelfde drempelwaarden terug te vinden? Dat hangt natuurlijk af van de omstandigheden waaronder deze herhaling plaats vindt. De factor tijd speelt hierbij een belangrijke rol: hoe groter de tijdsafstand tussen 2 bepalingen wordt, hoe groter de mogelijkheid van fluctuatie in de graad van hyperreactiviteit zal zijn. De toestand, waarin de kinderen verkeren (al of niet "steady state") zal eveneens betekenis

hebben: de wisselende mate van bronchusobstructie, die vóór de bepaling eventueel reeds aanwezig is, zal de uitkomsten kunnen beïnvloeden.

Tabel 7

Histaminedrempelwaardebepaling bij 10 kinderen met CARA gedurende 5 opeenvolgende weken (1 keer per week, steeds om 8.30 v.m.)  
De gevonden drempels staan weergegeven in exponenten van 2.

	I					II				
	Daling van de VC van 10 % of meer					Daling van de 1-Sec. W. van 20 % of meer				
	week					week				
	1e	2e	3e	4e	5e	1e	2e	3e	4e	5e
J. M.	6	5	5	5	4	6	5	5	5	4
G. B.	5	6	6	6	6	5	6	6	6	6
J. P.	3	3	5	4	4	3	2	6	2	2
T. V.	3	3	2	3	2	4	3	2	3	2
M. d. V.	6	5	5	6	5	6	5	5	6	5
P. v. E.	3	2	4	2	•	3	5	4	5	•
B. d. B.	2	2	3	2	—1	2	2	4	2	—1
H. K.	4	5	5	3	3	5	6	5	4	3
J. P.	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2
F. B.	4	5	3	5	3	3	4	3	3	3

Grootste gem. fluctuatie: 1,9.

Variantie-analyse:  $F_{4/36} = 1,266$

Grootste gem. fluctuatie: 2,1

$F_{4/36} = 2,517$

Om, in aanmerking genomen de van bovengenoemde factoren afhankelijke, niet geheel te voorziene schommelingen in hyperreactiviteit, na te gaan of de bij een groep CARA-kinderen gevonden histaminedrempels over enige tijd gerekend vrijwel constant zouden blijven, werd bij een tiental kinderen in vijf opeenvolgende weken, telkens op dezelfde dag en op dezelfde tijd de histaminedrempel met behulp van spirometrisch longfunctieonderzoek bepaald. Bij de bepaling werd gebruik gemaakt van de op blz. 41 aangegeven criteria.

Tabel 7 geeft een overzicht van de resultaten. De histaminedrempels staan weer aangegeven in exponenten van 2. Op het moment, dat het onderzoek verricht werd, waren de kinderen klachtenvrij en hadden ze tenminste 24 uur van te voren geen medicamenten gebruikt. Eén kind (P. v. E.) was kort voor de vijfde bepaling benauwd; op de laatste dag werd daarom bij hem geen bepaling uitgevoerd.

De grootste gemiddelde fluctuatie per kind bedroeg bij gebruik van het criterium: daling van de VC van 10 % of meer (I): 1,9; voor het criterium: daling van de 1-Sec. Waarde van 20 % of meer

(II) was dit: 2,1. Bij statistisch onderzoek met behulp van de variantie-analyse blijkt, dat tussen de gemiddelde drempelwaarden gemeten op verschillende dagen, geen significant verschil wordt gevonden bij een dubbelzijdige overschrijdingskans van 0,05. Voor groep I (daling van de Vit. Cap.) was de uitkomst  $F 4/36 = 1,266$  en voor groep II (daling van de 1-Sec. W.):  $F 4/36 = 2,517$ .

Deze uitkomsten stemmen kwalitatief overeen met de door DE VRIES (1961) onderzochte reproduceerbaarheid van histaminedrempels bij volwassenen.



## *Hoofdstuk IV*

### HYPERREACTIVITEITSBEPALING BIJ EEN GROEP KLINISCH BEHANDELDE KINDEREN MET CARA EN BIJ EEN CONTROLE GROEP

#### § 1. Inleiding

Bij een groep kinderen, die binnen de periode van 1-3-'62 tot 1-7-'63 wegens CARA in de Kinderkliniek waren opgenomen, werd met behulp van de in Hoofdstuk III beschreven methode van oesophagusdrukregistratie een onderzoek verricht naar de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit. Daarnaast werden in dezelfde periode 65 „controle” kinderen onderzocht. Dit waren kinderen, die om een andere reden waren opgenomen.

De probleemstelling is geconcretiseerd in een aantal vragen, waarop mogelijk het antwoord zou kunnen worden gevonden, door middel van een klinisch experimenteel onderzoek, zoals voor dit proefschrift werd verricht.

Deze vragen zijn, zoals op blz. 16 reeds werd aangegeven:

1. Is bronchiale hyperreactiviteit een voor CARA specifiek verschijnsel?
2. Hoe is de relatie tussen hyperreactiviteit en andere voor CARA relevante factoren:
  - A. Is er verband tussen hyperreactiviteit en geslacht en leeftijd van de kinderen?
  - B. Is er een aanwijsbare relatie tussen hyperreactiviteit en allergie?
  - C. Is er verband tussen de graad van hyperreactiviteit en de ernst van de klachten?
  - D. Zijn er verschillen in hyperreactiviteit tussen de kinderen met CARA, indien zij worden onderverdeeld aan de hand van de in Hoofdstuk I gedefiniëerde, klinisch-descriptief te onderscheiden CARA-manifestaties?
  - E. Is hyperreactiviteit voor kinderen met recidiverende luchtweg-infecties van dezelfde betekenis als voor de overige CARA-kinderen?

## § 2. De opzet en de uitvoering van het onderzoek

### a. *Het patientenmateriaal*

De groep kinderen met CARA omvatte 93 kinderen, die in de periode 1-3-'62 tot 1-7-'63 in de Kinderkliniek werden opgenomen. Deze groep omvatte de meeste kinderen die in deze periode met CARA binnenkwamen. Kinderen jonger dan 2 jaar werden niet bij het onderzoek betrokken. In de maanden juni t/m augustus 1962 werd het onderzoek in verband met de vakantieperiode onderbroken. De diagnose CARA werd gesteld, indien een kind voldeed aan de op blz. 8 weergegeven criteria, waarbij dus ook kinderen met chronisch of recidiverend hoesten en/of opgeven, die geen duidelijke dyspnoe of piepende ademhaling hadden en waar geen ander bekend longlijden, zoals b.v. tuberculose of pancreasfibrose als uitsluitende oorzaak kon worden aangetoond, werden meegeteld.

De controle-groep omvatte 65 kinderen, die om een andere reden in de Kinderkliniek waren opgenomen. Deze kinderen hadden noch anamnestic, noch bij lichamelijk onderzoek verschijnselen, die op het bestaan van CARA wezen. Toen echter naderhand, evenals dat met de CARA-groep was gebeurd, de anamnese van de controle-kinderen nog eens uitvoerig met de ouders werd doorgenomen, aan de hand van het achter in dit proefschrift opgenomen vragenformulier, bleek dat 9 van de 65 kinderen toch lichte CARA-klachten hadden gehad.

Deze bevinding benadrukt de zorgvuldigheid, die voor het samenstellen van een controle-groep vereist is. Bij de bespreking van de resultaten van het onderzoek van de controle-groep werden deze 9 kinderen verder buiten beschouwing gelaten.

Bij de bovengenoemde groepen kinderen (93 met CARA en 56 zonder anamnestic of klinisch manifeste CARA), die in leeftijd varieerden van 2 t/m 13 jaar, werd een onderzoek ingesteld naar de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit.

### b. *De bij het onderzoek gebruikte criteria*

Behalve het onderzoek naar de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit, verricht met behulp van oesophagusdrukregistratie en in verband met het dag- en nacht-rythme van de hyperreactiviteit

bij alle kinderen om 8.30 uur v.m. bepaald, werden van alle kinderen de volgende gegevens vastgelegd:

### 1. *Persoonlijke en familie-anamnese*

a. voor de persoonlijke anamnese werd behalve van de spontane mededelingen van de ouders, gebruik gemaakt van de „Beknopte vragenlijst voor de studie van bronchitis en longemfyseem (1962)”, die is samengesteld door de werkgroep „Bronchitis en emfyseem” van de Hoge Autoriteit van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal (E.G.K.S.). Deze lijst is een modificatie van de Engelse vragenlijst van de Medical Research Council (1960).

Het vragenformulier is achter in dit proefschrift opgenomen. Hoewel enkele van deze vragen, indien ze gebruikt worden voor het opnemen van de anamnese van kinderen, misschien beter iets anders geformuleerd zouden kunnen worden, is het formulier in verband met de mogelijkheid tot vergelijking met de uitkomsten van andere onderzoekers, niet gewijzigd.

b. Bij het opnemen van de familie-anamnese werd gevraagd naar het vóórkomen van astma, bronchitis, hooikoorts en eczeem bij de ouders, de grootouders, en de broertjes en zusjes. Ook deze vragenlijst is achter in het proefschrift opgenomen.

### 2. *Lichamelijk onderzoek*

De reden van opname was voor de kinderen met CARA verschillend: sommigen werden tijdens een astma-aanval opgenomen, anderen wegens een luchtweginfectie en weer anderen wegens ernstige klachten thuis, terwijl ze op het ogenblik van opname dan soms juist weinig ziekteverschijnselen hadden. Er is daarom naar gestreefd de verschillende onderzoeken te verrichten tijdens een periode, waarin de kinderen in een zo goed mogelijke conditie verkeerden en geen medicijnen kregen. Bij de meeste kinderen waren zodoende op het moment van de hyperreactiviteitsbepaling geen of slechts geringe afwijkingen bij het fysisch onderzoek van de longen te vinden.

Soms was het expirium toch nog duidelijk verlengd en bij enkelen waren de voornamelijk brommende en piepende rhonchi niet geheel verdwenen.

### 3. *Laboratoriumonderzoek*

a. Het bloedbeeld en de bezinking werden gecontroleerd. Met de uitvoering van het hyperreactiviteitsonderzoek werd in de kleine groep waarin de bezinking verhoogd was gewacht, totdat deze normaal was. Dit gelukte niet steeds; soms bleef ondanks adaequate antibiotische behandeling de bezinking onrustig.

b. Sputumonderzoek werd niet systematisch verricht, omdat veel jonge kinderen voor het ophoesten van sputum nog onvoldoende kunnen meewerken.

c. Bloedeosinophilie. Bij alle kinderen werd 3 x het aantal eosinofielen in het bloed nuchter bepaald. De volgende verdunning werd gebruikt: 10 cc eosine 1 %, 10 cc formaline 40 %, aqua dest. 100 cc. De telling werd verricht in een telkamer van Bürker. De hoogste van de drie bepalingen gold mee voor het onderzoek. Als bovengrens van de normaalwaarde voor verschillende leeftijden werden de criteria van VEENING (1958) gebruikt:

- 0-5 jaar tot 500/mm<sup>3</sup>
- 6-10 jaar tot 400/mm<sup>3</sup>
- 11-15 jaar tot 350/mm<sup>3</sup>
- 16 jaar en ouder tot 250/mm<sup>3</sup>.

### 4. *Huidallergietests*

Bij alle kinderen werd een kleine groep allergeenextracten getest. Gebruikt werden de extracten, waarvan de ervaring heeft geleerd, dat ze bij CARA vaak positieve reacties geven: Huisstofextract 0,5 %, \* extract van haren en veren 10 %, extract van een groep schimmels 10 % en graspollenextract 1000 Noon E/ml. Als controle-oplossingen werden Coca-vloeistof en histamine 0,01 mg/ml gebruikt. De test werd eerst cutaan, daarna als deze reactie negatief uitviel, intracutaan verricht. De beoordeling van deze huidtesten was als volgt: (TEN CATE, 1954):

---

\* De allergenen waren afkomstig van de fa. Diephuis te Groningen. De laatste tijd wordt de sterkte van allergeenextracten vaak opgegeven in mg/ml.

geen reactie = negatief.

geen kwaddeluitbreiding, wel erytheem =  $\pm$

kwaddeluitbreiding tot  $7\frac{1}{2}$  mm = positief,  $\pm$

„ „ „ 10 mm = „ ,  $\pm$   $\pm$

„ „ „  $12\frac{1}{2}$  mm = „ ,  $\pm$   $\pm$

„ „ „ 15 mm = „ ,  $\pm$   $\pm$   $\pm$

„ „ „ meer dan 15 mm = „ ,  $\pm$   $\pm$   $\pm$

### 5. *Spirometrisch longfunctieonderzoek*

Bij kinderen, die oud genoeg waren om hieraan te kunnen meewerken, werd vlak voor de hyperreactiviteitsbepaling spirometrisch longfunctieonderzoek verricht. Dit werd beperkt tot de bepaling van de Vitale Capaciteit (VC) en de 1-Sec. Waarde. (1-Sec. W.). De hoogste waarde van 3 VC's en 3 1-Sec. Waarden werd meegerekend. De beoordeling geschiedde aan de hand van de door TAMMELING (1961) berekende standaardwaarden van de longvolumina en ventilatiecapaciteit.

## § 3. De resultaten van het onderzoek

### I. *De specificiteit van bronchiale hyperreactiviteit*

Indien hyperreactiviteit een voor CARA specifiek kenmerk is, dan mag worden verwacht, dat deze hyperreactiviteit bij alle, of in elk geval bij de grote meerderheid van kinderen met CARA wel, bij kinderen zonder CARA niet zal worden gevonden.

De uitkomsten van het bij beide groepen kinderen verrichte hyperreactiviteitsonderzoek laten zich het duidelijkst in enkele figuren weergeven.

Figuur 15 geeft een overzicht van de uitkomsten bij de 93 kinderen met CARA, gerangschikt naar leeftijd en graad van hyperreactiviteit (histaminedrempels). De groep omvatte 58 jongens en 35 meisjes. Van de 93 kinderen hadden 67 een histaminedrempel van 32 mg/ml of lager. Bij 26 kinderen was op het moment van onderzoek geen verlaagde drempel aantoonbaar.

In figuur 16 zijn de resultaten bij de kinderen zonder anamnestisch of klinisch manifeste CARA weergegeven. Dit betrof 56 kinderen, waarvan 27 jongens en 29 meisjes. Bij slechts 4 van deze 56 kinderen kon een histaminedrempel worden aangetoond. Geen

Scatter plot showing the relationship between age (leeftijd) and histamine threshold (mg/ml). The y-axis is logarithmic, with labels  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4, 8, 16, 32, and  $>32$ . The x-axis is linear, ranging from 0 to 13 years. Data points are marked with 'x'. A horizontal line is drawn at the 32 mg/ml level.

leeftijd (age)	Histamine drempel (mg/ml)
2	16
2	32
3	32
3	>32
4	8
4	16
4	32
4	>32
5	16
5	32
5	>32
6	1
6	16
6	32
6	>32
7	4
7	16
7	32
7	>32
8	2
8	8
8	16
8	32
8	>32
9	1
9	4
9	16
9	32
9	>32
10	1
10	16
10	32
10	>32
11	$\frac{1}{2}$
11	8
11	16
11	32
11	>32
12	16
12	32
12	>32
13	2
13	32
13	>32

Bronchial hyperreactivity in 93 children who were admitted to the Pediatric Department because of CNSLD.

The scatter plot displays the histamine threshold (mg/ml) on the y-axis against age (leeftijd in years) on the x-axis. The y-axis is logarithmic, with major ticks at 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 8, 16, 32, and 32. The x-axis ranges from 0 to 13 years. Data points are marked with 'x'.

Age (years)	Histamine threshold (mg/ml)
2	32
3	32
3	32
4	32
4	32
6	32
6	32
6	32
7	32
7	32
8	32
8	32
8	32
9	32
9	32
9	32
9	32
9	32
10	32
10	32
10	32
10	32
10	32
11	32
11	32
11	32
11	32
12	32
12	32
12	32
12	32
13	32
13	32
13	32
13	32

53

enkele drempel was lager dan 32 mg/ml. Van de 9 kinderen, die aanvankelijk ook bij de controle-groep waren ingedeeld, doch die uitvielen, omdat naderhand een nauwkeuriger opnemen van de anamnese toch aanwijzingen opleverde, dat deze kinderen CARA-symptomen hadden vertoond, hadden eveneens 4 kinderen een histaminedrempel van 32 mg/ml.

Het verschil tussen de CARA-groep en de controle-groep, wat betreft de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit, is opvallend en in hoge mate significant: ( $\chi^2$ -test,  $p < 0,0001$ ). (tabel 8).

Tabel 8.

Hyperreactiviteit bij kinderen met en zonder anamnestic of klinisch manifeste CARA.

	Totaal	Hyperreactiviteit pos.	Hyperreactiviteit neg.
CARA-groep	93	67	26
Controle-groep	56	4	52

$p < 0,0001$

Blijkbaar is hyperreactiviteit inderdaad een voor CARA specifiek verschijnsel. Toch roept een nadere beschouwing van de in de figuren 15 en 16 weergegeven uitkomsten wel enkele vragen op:

1. Als hyperreactiviteit een voor CARA specifieke reactie is, en naar wordt verondersteld een constitutioneel of „basis”-kenmerk is van CARA, waarom valt het onderzoek hiernaar dan bij een niet onaanzienlijk deel van de CARA-kinderen negatief uit? Een volledig antwoord is op deze vraag nog niet te geven. Een gedeeltelijke verklaring schuilt mogelijk in de volgende factoren:

a. Hyperreactiviteit is slechts één van de pathogenetische factoren. Het ontbreken ervan behoeft dus de aanwezigheid van CARA niet uit te sluiten.

b. Bij het onderzoek naar histaminehyperreactiviteit worden bij het inhaleren geen sterkere concentraties gebruikt dan 32 mg/ml. Het is denkbaar, dat kinderen, waarbij de hyperreactiviteit slechts in lichte mate aanwezig is, een aantoonbare drempel zouden blijken te hebben bij gebruik van histamineconcentraties hoger dan 32 mg/ml. Wegens de kans op systeemreacties, moet het gebruik van histamine in zo hoge concentraties achterwege blijven.

c. Het is bekend, dat zich in het hyperreactiviteitspatroon 24-uurs

schommelingen voordoen (DE VRIES, 1962). Als regel is de histamine-drempel in de nachtelijke uren het laagst. Bij een deel van de kinderen zonder een aantoonbare hyperreactiviteit in de morgenuren, is mogelijk op een ander tijdstip (b.v. 's nachts) wel een drempel aantoonbaar.

d. Hoewel tijdens klachtenvrije perioden de mate van hyperreactiviteit op verschillende tijdstippen geen grote wisselingen vertoont, zijn kleine verschillen (van b.v. één „drempeltrap” hoger of lager) toch geen uitzondering. Bij kinderen met lichte hyperreactiviteit is het zo mogelijk, dat de ene keer geen drempel, een andere keer juist wel een drempel aantoonbaar is.

2. Als hyperreactiviteit een constitutioneel kenmerk van CARA-patienten is, hoe is het dan te verklaren, dat bij 4 controle-kinderen een histaminedrempel van 32 mg/ml werd aangetoond?

Ook op deze vraag is geen volledig antwoord te geven, maar met de volgende factoren zal rekening gehouden moeten worden:

a. De indeling van de kinderen in een CARA- en een controle-groep is gemaakt op grond van de gegevens, die de anamnese en het lichamelijk onderzoek opleverden. Het komt soms voor dat subjectieve klachten ontbreken en fysisch onderzoek van de longen op een bepaald moment evenmin bijzonderheden oplevert, terwijl er overigens duidelijke aanwijzingen zijn, die op het bestaan van CARA wijzen. (allergie, eosinophilie, longfunctiestoornissen).

Bij 3 van de 4 „controle” patientjes, die een verlaagde histamine-drempelwaarde bleken te hebben, waren dergelijke aanwijzingen te vinden, (1 x een gestoorde longfunctie, 1 x een duidelijke eosinophilie, 1 x sterk positieve allergie huidtesten). Deze kinderen zijn bij de verdere beschouwingen over de controle-groep toch meegeteld, omdat ze noch anamnestic noch bij fysisch onderzoek CARA-verschijnselen hadden vertoond.

b. Technische fouten bij de uitvoering van het onderzoek zijn niet erg waarschijnlijk, maar zoals bij ieder onderzoek, toch ook weer niet onmogelijk. Daarbij zijn „fout positieve” reacties b.v. door hyperventileren (bij oesophagusdrukregistratie) of door onvoldoende inspanning (bij spirometrie) eerder mogelijk dan „fout negatieve” reacties. Bij 2 van de 4 controle kinderen, die een drempel vertoonden, bedroeg de drukstijging juist 2 cm H<sub>2</sub>O na inhalatie van histamine 32 mg/ml. Herhaling van het onderzoek zal bij dergelijke twijfelgevallen nodig zijn, om tot een beslissing te komen.



## II. Hyperreactiviteit en leeftijd

Bij nadere beschouwing van figuur 15, valt op, dat bij de jonge kinderen met CARA minder vaak een verlaagde histamedrempel werd gevonden dan bij de oudere patientjes. In tabel 9 is de CARA-groep onderverdeeld in 2 t/m 7 jarigen (49) en 8 t/m 13 jarigen (44). Het verschil is significant:  $p < 0,001$ .

Tabel 9.

Hyperreactiviteit en leeftijd. CARA-groep	Totaal	Hyperreactiviteit pos.	Hyperreactiviteit neg.
2 t/m 7 jaar	49	29	20
8 t/m 13 jaar	44	38	6
$p < 0,001$			

Dit verschil zou het gevolg kunnen zijn van een zich onder invloed van herhaaldelijk optredende exogene prikkels geleidelijk duidelijker manifesterende bronchiale hyperreactiviteit.

Misschien neemt onder invloed van deze exogene prikkels òf de gevoeligheid van het weefsel van de bronchuswand (glad spierweefsel, slijmvlies, capillairen) voor histamine sterk toe, òf treedt er een voortdurend verhoogde productie van „endogene” histamine op (“prolonged stress-induced histamine neosynthesis” volgens de theorie van SCHAYER en CANLEY, 1961), zodat bij inhalatie van geringe hoeveelheden histamine reeds een reactie (in de vorm van een bronchospasmus) optreedt.

Een andere verklaring voor de verschillen in hyperreactiviteit tussen beide leeftijdsgroepen, zou kunnen liggen in de mogelijkheid, dat bij jonge kinderen andere provocerende factoren op de voorgrond staan dan bij oudere kinderen, waarbij dan moet worden aangenomen, dat de provocerende factor(en), die bij jonge kinderen van belang zijn, in mindere mate hyperreactiviteit veroorzaken dan de bij oudere kinderen voorkomende provocerende invloeden. Indien b.v. infecties bij jongere kinderen vaker op de voorgrond zouden staan en de invloed van allergie zich meer doet gelden op een iets oudere leeftijd, dan zou dit het verschil in hyperreactiviteit bij beide leeftijdsgroepen kunnen verklaren, aangenomen dan ook nog, dat infecties een geringe, allergie daarentegen een duidelijke versterking van bronchiale hyperreactiviteit geeft.

Voor deze hypothese is het bewijs nog niet te leveren. Er zijn ech-

ter wel enkele aanwijzingen, dat infectie en allergie de hyperreactiviteit kunnen beïnvloeden:

1. Bij een aanvankelijk gemaakte en op blz. 80 nog te bespreken indeling van de 93 klinisch behandelde kinderen met CARA, werd onderscheid gemaakt al naar gelang benauwdheidsaanvallen op de voorgrond stonden („astma”) of hoesten en koorts („recidiverende luchtweginfecties”).

In de tweede groep werd minder vaak hyperreactiviteit gevonden dan in de eerste groep. Het grootste deel van de kinderen met „recidiverende luchtweginfecties” behoorde tot de groep 2 t/m 7 jarigen.

2. DIJKSTRA (1963) vond bij volwassen CARA-patienten met etterig sputum en weinig dyspnoe minder vaak hyperreactiviteit dan bij een groep met duidelijke benauwdheidsaanvallen, doch zonder etterig sputum.

3. Bij de groep kinderen van 8 t/m 13 jaar zijn de allergie huidtests vaker positief en is het aantal eosinophile cellen in het bloed vaker verhoogd dan bij de kinderen van 2 t/m 7 jaar (zie tabel 12 en 15). Toenemende frequentie van allergie en hyperreactiviteit gaan bij oudere kinderen mogelijk dus samen. Bij de bespreking van de relatie tussen allergie en hyperreactiviteit (blz. 58) zal echter blijken, dat het bepaald niet zo is, dat hyperreactiviteit zonder meer het gevolg is van allergie.

### III. *Hyperreactiviteit en geslacht*

Op de betekenis van het geslacht bij astma en bronchitis is door verschillende onderzoekers gewezen: BRANDNER (1957), DOELEMAN (1957), FANCONI (1961). Op de kinderleeftijd wordt bij jongens een hogere frequentie gevonden dan bij meisjes. Een ongeveer even groot verschil in frequentie tussen jongens en meisjes is bekend van enkele andere aandoeningen, zoals b.v. het hyaliene membranen syndroom en de pylorushypertrophie bij jonge zuigelingen. Hoewel de hier beschreven kinderen met CARA natuurlijk niet representatief zijn voor de situatie in de gehele bevolking, zijn de getalsverhoudingen tussen jongens en meisjes, zoals verwacht kon worden: 58 jongens en 35 meisjes. In tabel 10 is van de bij de kinderen gevonden histamine-drempels een verdeling gemaakt over jongens en meisjes, terwijl in tabel 11 de jongens en meisjes, bij wie hyperreactiviteit werd gevonden, nog eens zijn ingedeeld naar lichte (een drempel van 32 mg/ml) en sterke hyperreactiviteit (drempels  $< 32$  mg/ml).

Tabel 10.

Hyperreactiviteit bij 58 jongens en 35 meisjes met CARA.

	Totaal	Hyperreactiviteit pos.	Hyperreactiviteit neg.
Jongens	58	41	17
Meisjes	35	26	9
p > 0,05			

Tabel 11.

De graad van hyperreactiviteit bij de 67 jongens en meisjes met CARA, bij wie hyperreactiviteit werd gevonden:

	Totaal	Histamedrempel 32 mg/ml	Histamedrempel < 32 mg/ml
Jongens	41	17	24
Meisjes	26	14	12
p > 0,05			

In beide opzichten bestaan tussen jongens en meisjes geen duidelijke verschillen. ( $P = > 0,05$  en  $> 0,05$ ), niet significant). Hier moet weer het voorbehoud gemaakt worden, dat deze uitkomsten niet zonder meer representatief geacht mogen worden voor het totaalbeeld van CARA in de bevolking, omdat het hier klinisch behandelde kinderen betreft, die voor het grootste deel tot de meer ernstige CARA-gevallen behoren. Bij deze groep van 93 klinisch behandelde kinderen zijn echter geen verschillen in hyperreactiviteit tussen jongens en meisjes aan te tonen.

#### IV. *Hyperreactiviteit en allergie*

Als maatstaf voor het al of niet aanwezig zijn van allergische sensibilisering is gebruik gemaakt van huidreacties met extracten van huisstof, haren en veren, schimmels en graspollen, en van de telling van eosinofiele granulocyten in het bloed. De aanwezigheid van positieve huidreacties betekent niet zonder meer, dat er bij de betrokken patient een manifeste bronchiale allergie t.o.v. het gebruikte extract bestaat. TEN CATE (1954): „Ook bij uitgebreid allergieonderzoek met eliminatie-expositie- en provocatieproeven (inhalatie) blijken vele stoffen bij patienten, niettegenstaande de positieve huidproeven, geen asthma te kunnen opwekken”. Deze auteur beschouwt zulke positieve reacties en ook de soms bij „normalen” gevonden positieve huidtests als uitingen van een latente allergie. VOORHORST en VAREKAMP (1963) menen, dat er in deze gevallen sprake is van

„post-atopie”, waarmee zij bedoelen, dat er wel een manifeste allergie is geweest, maar dat deze als het ware is uitgewoed en de positieve huidreactie als „litteken” zou achterblijven. Bij het in dit proefschrift beschreven onderzoek, is de aanwezigheid van positieve huidreacties opgevat als een teken van de bij de patienten bestaande neiging tot allergische sensibilisering, zonder dat verder met behulp van provocatieproeven is onderzocht of er sprake was van een latente of manifeste bronchiale allergie.

Bij het onderzoek naar allergische factoren werd naast de huidtest dus ook het aantal eosinophile granulocyten in het bloed bepaald. Algemeen wordt allergie als één van de belangrijkste oorzaken van eosinophilie beschouwd. VEENING (1958): „De allergische reactie betekent een klinisch zeer belangrijke eosinotactische prikkel”. Voor de bewerking van de uitkomsten zijn de criteria van VEENING gebruikt.

De faeces van de meeste bij het onderzoek betrokken 149 kinderen werd op de aanwezigheid van wormeieren onderzocht: bij 126 kinderen werden 13 x ascaris- of trichocephaluseieren gevonden. Het betrof 7 kinderen uit de CARA-groep en 6 uit de controle-groep. Van deze worminfecties wordt verondersteld, dat ze eosinophilie kunnen veroorzaken (TROELSTRA, 1956, NELSON, 1959). Van de 7 CARA-kinderen hadden twee een uitgesproken eosinophilie, van de 6 controle-kinderen eveneens twee. Het is op grond van deze bevindingen wel uitgesloten, dat een door worminfecties veroorzaakte eosinophilie, bij het beschreven onderzoek een grote rol heeft gespeeld.

In het nu volgende overzicht van de resultaten wordt eerst het verband tussen hyperreactiviteit en allergiehuidtests besproken, daarna de relatie tussen hyperreactiviteit en eosinophilie en vervolgens de verhouding tussen hyperreactiviteit en de combinatie van huidtests en eosinophilie.

#### a. *Hyperreactiviteit en huidtest*

Van de 93 klinisch behandelde CARA-patientjes hadden 59 (= 63,4 %) positieve huidreacties voor één of meer van de vier gebruikte allergeen extracten. Dit percentage ligt lager dan bij de door VOORHORST (1963) en BRANDNER (1957) onderzochte kinderen. Zij vonden in 74 %, resp. 86 % van de gevallen positieve reacties bij het gebruik van inhalatieallergenen. Het verschil wordt waarschijnlijk

veroorzaakt door de andere samenstelling van hun patiënten groepen, omdat zij nadrukkelijk meedelen alleen kinderen met astma te hebben onderzocht. De voor het stellen van de diagnose CARA gebruikte criteria, omsluiten ook de kinderen met astma, doch eveneens, zoals reeds enkele keren is opgemerkt, patiënten, waarbij kortademigheid weinig of niet op de voorgrond treedt.

Bij een indeling naar leeftijd (2 t/m 7 jarigen en 8 t/m 13 jarigen) valt op, dat bij de jongere kinderen vaker negatieve huidreacties worden gevonden dan bij de oudere. Het verschil is echter niet significant, zie tabel 12 ( $p > 0,05$ ).

Tabel 12.

Allergie huidtest en leeftijd.

	Totaal	Allergie huidtest pos.	Allergie huidtest neg.
2 t/m 7 jaar	49	28	21
8 t/m 13 jaar	44	31	13
$p > 0,05$			

Eenzelfde tendens tot frequenter positief zijn van huidtests bij oudere dan bij jonge kinderen, is met name bij het gebruik van huisstof 0,5 %, ook gevonden bij de patiënten van VOORHORST (1963) en van GROSFELD (1963) (kinderen met constitutioneel eczeem).

Waarschijnlijk ontstaat sensibilisering voor inhalatieallergenen voor een belangrijk deel gedurende de kleuterjaren en de lagere schoolleeftijd.

Uit het voorgaande is gebleken, dat bij oudere kinderen vaker hyperreactiviteit aantoonbaar is, dan bij de jonge kinderen. Hoewel statistische „zekerheid” ontbreekt, lijkt bij de onderzochte kinderen met CARA eenzelfde tendens aanwezig te zijn ten aanzien van positieve huidreacties na injectie van de genoemde inhalatie-allergenen. Voor de hand liggend is daarom de vraag of er verband is tussen hyperreactiviteit en allergie. Deze vraag kan hoogstens bij benadering beantwoord worden, omdat immers huidtests zonder meer, geen bewijs zijn voor een op het moment van onderzoek al of niet aanwezige manifeste allergie.

Uit tabel 13 blijkt, dat hoewel beide fenomenen in het ziektebeeld vaak voorkomen, een volledig samengaan tussen hyperreactiviteit en allergie huidtests niet is aan te tonen. Weliswaar komt de combinatie hyperreactiviteit-positieve huidtest bij 44 van de 93 kinderen voor,

maar bij 38 kinderen (23 + 15), is ondanks de aanwezigheid van hyperreactiviteit de huidtest negatief of omgekeerd. Bij 11 kinderen waren zowel de huidtest als het hyperreactiviteitsonderzoek negatief.

Tabel 13.

Relatie tussen hyperreactiviteit en allergiehuidtest.

	Totaal	Hyperreactiviteit pos.	Hyperreactiviteit neg.
Allergiehuidtest pos.	59	44	15
Allergiehuidtest neg.	34	23	11
$p > 0,05$			

Tabel 14.

Relatie sterkte hyperreactiviteit en allergiehuidtest.

	Hyperreactiviteit pos. (totaal 67)	Drempel 32 mg/cc	Drempel < 32 mg/cc
Allergiehuidtest pos.	44	21	23
Allergiehuidtest neg.	23	10	13
$p > 0,05$			

Ook tabel 14 laat geen andere conclusie toe, dan dat een kwantitatieve relatie tussen hyperreactiviteit en positieve huidtests niet duidelijk is: in de groep kinderen met sterke hyperreactiviteit (drempel < 32 mg/ml) is namelijk het aantal, dat een positieve huidtest heeft, verhoudingsgewijs niet groter dan in de groep kinderen met geringe hyperreactiviteit (drempel = 32 mg/ml).

#### b. *Hyperreactiviteit en eosinophilie*

Hoe liggen nu de verhoudingen tussen hyperreactiviteit en eosinophilie?

In aanmerking genomen de reeds genoemde criteria, werd bij 51 van de 93 CARA-patientjes een eosinophilie gevonden. Dat is dus in 55 % van de gevallen. Opmerkelijk is het verschil tussen beide leeftijdsgroepen (2 t/m 7 jarigen, 8 t/m 13 jarigen). Bij de oudere kinderen wordt veel vaker eosinophilie gevonden dan bij de jonge kinderen: zie tabel 15. Het verschil is sterk significant ( $p < 0,0001$ ).

Tabel 15.

Eosinophilie en leeftijd.

	Totaal	Eo's verhoogd	Eo's niet verhoogd
2 t/m 7 jarigen	49	16	33
8 t/m 13 jarigen	44	35	9
$p < 0,0001$			

VEENING (1958) vond bij vergelijking van twee groepen kinderen met astma: 0-5 jarigen en 6-10 jarigen, geen verschil in eosinophilie. De verklaring voor de discrepantie tussen de door hem gevonden uitkomsten en de in tabel 15 weergegeven resultaten moet waarschijnlijk gezocht worden in a. een verschil in toegepaste criteria bij de selectie van de patienten, b. in het feit, dat hij het gemiddelde berekende van het totale aantal bij de kinderen getelde eosinophiele cellen, terwijl in tabel 15 de verschillen tussen beide leeftijdsgroepen bepaald worden door het overschrijden van een bepaalde grens (500, 400 of 350 eo's/mm<sup>3</sup>) en niet door het absolute aantal.

Zoals voor vele vragen rondom de gehele CARA problematiek geldt, dat een definitief antwoord nog niet is te geven, moet ook in dit verband opgemerkt worden, dat de verklaring van het verschil in eosinophilie tussen beide leeftijdsgroepen nog onzeker is: Mogelijk treedt bij CARA allergie, over het geheel genomen, bij oudere kinderen meer op de voorgrond; misschien ook onderdrukken bij jonge kinderen elkaar snel opvolgende luchtweginfecties de eosinophilie. In een volgende paragraaf komt dit probleem nog opnieuw aan de orde.

In tabel 16 zijn de resultaten van het onderzoek naar hyperreactiviteit en eosinophilie met elkaar vergeleken: Eosinophilie komt bij kinderen met hyperreactiviteit vaker voor dan bij kinderen zonder hyperreactiviteit. Het verschil is juist significant:  $0,025 < p < 0,05$ .

Tabel 16.

Hyperreactiviteit en eosinophilie.

	Totaal	Eo's verhoogd	Eo's niet verhoogd
Hyperreactiviteit pos.	67	41	26
Hyperreactiviteit neg.	26	10	16
$0,025 < p < 0,05$			

### c. *Hyperreactiviteit versus huidtest en eosinophilie tesamen*

Het zou kunnen zijn, dat indien een vergelijking wordt gemaakt tussen kinderen, die als kenmerk van een aanwezige allergie, zowel positieve huidtests als een eosinophilie vertonen en kinderen, waarbij allergie waarschijnlijk geen duidelijke rol speelt, dus patienten met negatieve huidtests en zonder eosinophilie, allergie en hyperreactiviteit nauw met elkaar in relatie blijken te staan. Dit vermoeden wordt

echter bij vergelijking van deze beide groepen kinderen niet bevestigd. In de gehele groep van 93 kinderen met CARA waren er 40 met positieve huidtests en eosinophilie en 23, waarbij noch positieve huidtests noch eosinophilie waren aan te tonen. Indien nu wordt nagegaan (tabel 17), hoe de verdeling van de gevallen met en zonder aantoonbare hyperreactiviteit over deze beide groepen is, dan blijkt opnieuw, dat bij de kinderen met allergie vaker hyperreactiviteit aanwezig is, dan bij hen die geen duidelijke allergie vertonen, maar ook dan zijn de verschillen allerminst significant ( $p = > 0,05$ ).

Tabel 17.

Hyperreactiviteit bij kinderen met positieve allergiehuidtests en eosinophilie.

	Totaal	Huidtest pos. Eo's verhoogd	Huidtest neg. Eo's niet verhoogd
Hyperreactiviteit pos.	50	34	16
Hyperreactiviteit neg.	13	6	7
$p > 0,05$			

Uit de resultaten van het onderzoek naar de relatie tussen hyperreactiviteit en allergie, kan niet geconcludeerd worden tot een volledige afhankelijkheid van hyperreactiviteit van het al of niet aanwezig zijn van allergische sensibilisering. Het is mogelijk, zelfs wel waarschijnlijk, gezien het feit dat bij kinderen met duidelijke tekenen van allergie vaker hyperreactiviteit voorkomt dan bij kinderen, die geen allergie vertonen, dat allergie de neiging tot hyperreactiviteit versterkt, maar hyperreactiviteit kan zich zeer wel duidelijk manifesteren zonder allergie. Deze bevinding pleit voor de opvatting van ORIE c.s. (1961), dat bronchiale hyperreactiviteit een apart basissenmerk is van CARA.

#### V. *Hyperreactiviteit en de ernst van de ziekteverschijnselen bij CARA*

Het is moeilijk de ernst van CARA in een maat uit te drukken. Dit geldt temeer, omdat de klinische manifestaties erg wisselend kunnen zijn: een periode van veel klachten kan worden opgevolgd door tijdenlang klachtenvrij zijn of omgekeerd. Bovendien zijn „klachten” subjectief bepaald: wat de één als erg ervaart, maakt soms op een ander weinig indruk. Iedere klinikus kent verder wel de



discrepantie, die soms gevonden wordt tussen de klachten van de patient aan de ene kant en de objectieve gegevens van het laboratoriumonderzoek aan de andere kant.

Bij de poging om toch te trachten een onderzoek te doen naar een eventuele relatie tussen al of niet aanwezig zijn van hyperreactiviteit en de ernst van de CARA-verschijnselen, is daarom op twee manieren een vergelijking tussen hyperreactiviteit en de ernst van CARA gemaakt:

A. Eerst zijn de uitkomsten van het hyperreactiviteitsonderzoek vergeleken met de geschatte ernst van de klachten van de kinderen; dit is dus een vergelijking aan de hand van subjectieve criteria.

B. Daarna is een vergelijking gemaakt met de uitkomsten van het vlak voor de hyperreactiviteitsbepalingen verrichte spirometrisch longfunctieonderzoek, waarbij dus objectieve criteria konden worden gebruikt.

#### *A. Hyperreactiviteit en de ernst van de klachten*

Met behulp van de gegevens, die via het E.G.K.S.-formulier over de anamneses van de kinderen bekend waren, is getracht een indeling van de CARA-groep te maken naar de ernst van de klachten.

Deze klachten vallen uiteen in drie rubrieken: hoesten plus opgeven, kortademigheid en piepende ademhaling.

De gebruikte criteria zijn:

a. *hoesten en/of opgeven*: positief, indien het kind gedurende de zomer of de winter, bij het opstaan of overdag of 's nachts gewoonlijk hoest en/of opgeeft. Eveneens positief, indien werd aangegeven, dat het kind minstens één keer per jaar gedurende drie maanden vrijwel dagelijks hoest. ( $H_+$ ).

b. *Kortademigheid*: positief, indien het kind wel eens na lichte inspanning of zelfs in rust kortademig is ( $K_+$ ).

c. *Piepende ademhaling*: positief, indien het de ouders is opgevallen dat het kind last heeft van „piepen op de borst”.

Hierbij is onderscheid gemaakt tussen a. alleen piepen bij verkoudheid ( $P_1$ ), b. ook wel eens piepen zonder verkoudheid ( $P_2$ ), c. vrijwel dagelijks piepen ( $P_3$ ).

Uitgaande van deze criteria is het mogelijk vijftien verschillende symptomencombinaties te vormen:

1. Geen piepen, geen kortademigheid, wel hoesten en/of opgeven ( $P_0K_0H_+$ ).
2. Geen piepen, wel kortademigheid, geen hoesten en/of opgeven ( $P_0K_+H_0$ ).
3. Geen piepen, wel kortademigheid, wel hoesten en/of opgeven ( $P_0K_+H_+$ ).
4. Slechts piepen bij verkoudheid, geen kortademigheid, geen hoesten en/of opgeven ( $P_1K_0H_0$ ).
5. Slechts piepen bij verkoudheid, wel kortademigheid, geen hoesten en/of opgeven ( $P_1K_+H_0$ ).
6. Slechts piepen bij verkoudheid, geen kortademigheid, wel hoesten en/of opgeven ( $P_1K_0H_+$ ).
7. Slechts piepen bij verkoudheid, wel kortademigheid, wel hoesten en/of opgeven ( $P_1K_+H_+$ ).
8. Piepen bij verkoudheid, doch ook wel zonder verkoudheid, geen kortademigheid, geen hoesten en/of opgeven ( $P_2K_0H_0$ ).
9. Piepen bij verkoudheid, doch ook wel zonder verkoudheid, wel kortademigheid, geen hoesten en/of opgeven ( $P_2K_+H_0$ ).
10. Piepen bij verkoudheid, doch ook wel zonder verkoudheid, geen kortademigheid, wel hoesten en/of opgeven ( $P_2K_0H_+$ ).
11. Piepen bij verkoudheid, doch ook wel zonder verkoudheid, wel kortademigheid, wel hoesten en/of opgeven ( $P_2K_+H_+$ ).
12. Vrijwel dagelijks piepen, geen kortademigheid, geen hoesten en/of opgeven ( $P_3K_0H_0$ ).
13. Vrijwel dagelijks piepen, wel kortademigheid, geen hoesten en/of opgeven ( $P_3K_+H_0$ ).
14. Vrijwel dagelijks piepen, geen kortademigheid, wel hoesten en/of opgeven ( $P_3K_0H_+$ ).
15. Vrijwel dagelijks piepen, wel kortademigheid, wel hoesten en/of opgeven ( $P_3K_+H_+$ ).

Sommige klachtencombinaties, zoals b.v. een vrijwel dagelijks piepende ademhaling, zonder kortademigheid en zonder hoesten en/of opgeven, zijn onwaarschijnlijk en komen dan ook bij de patienten vrijwel niet voor.

Om tot een zo goed mogelijke rangschikking naar de ernst van de klachten te komen, zijn deze vijftien symptomencombinaties in een willekeurige volgorde, paarsgewijs, onderling vergeleken (MORO-

NEY, 1954), waarbij steeds moest worden bepaald, welke van de beide mogelijkheden als het meest ernstig werd beschouwd.

Het aantal paren, dat beoordeeld moest worden was

$$\frac{15 \cdot (15-1)}{2} = 105.$$

Het resultaat van deze onderlinge, paarsgewijze vergelijking van klachtencombinaties staat weergegeven in tabel 18. Hoewel de consistentie-coëfficiënt bij de vergelijking hoog was (0,987 bij 0 = volledig inconsistent en 1 = volledig consistent) impliceert deze uitkomst niet, dat de beoordeling persé volledig juist is. Een andere beoordelaar zou mogelijk tot een iets andere rangschikking komen.

In tabel 18 staan de klachtencombinaties in „code”, weergegeven in de rangorde van ernst. Het cijfer 1 duidt de minst ernstige klachten aan, het cijfer 15 de ernstigste. Als twee combinaties als gelijkwaardig werden beschouwd, is eenzelfde cijfer gegeven (zie 5 en 7). Achter elke klachtencombinatie staat aangegeven hoeveel van de 93 kinderen met CARA de desbetreffende combinatie vertoonden.

Omdat een beoordeling aan de hand van 15 in ernst van elkaar iets verschillende klachtencombinaties bij een groep van 93 kinderen niet veel zin heeft, is de gehele groep in tweeën gedeeld: I. lichte klachten (1 t/m 6) en II. ernstige klachten (7 t/m 15). Van deze beide groepen is dan nog weer aangegeven, hoe daarin de verdeling was naar leeftijd en naar geslacht.

Tabel 18

De klachten van 93 klinisch onderzochte kinderen met CARA, ingedeeld naar de geschatte ernst.

	rangno.	klachten comb.	aantal kinderen	
Groep I (lichte klachten)	1	P <sub>1</sub> K <sub>0</sub> H <sub>0</sub>	3	Leeftijd:
	2	P <sub>0</sub> K <sub>+</sub> H <sub>0</sub>	1	
	3	P <sub>0</sub> K <sub>0</sub> H <sub>+</sub>	3	2 t/m 7 jr.: 13
	5	P <sub>2</sub> K <sub>0</sub> H <sub>0</sub>	2	8 t/m 13 jr.: 11
	5a	P <sub>1</sub> K <sub>+</sub> H <sub>0</sub>	14	Geslacht:
	6	P <sub>1</sub> K <sub>0</sub> H <sub>+</sub>	1	
			Totaal: 24	meisjes: 9 jongens: 15
Groep II (ernstige klachten)	7	P <sub>3</sub> K <sub>0</sub> H <sub>0</sub>	0	Leeftijd:
	7a	P <sub>2</sub> K <sub>+</sub> H <sub>0</sub>	8	
	9	P <sub>2</sub> K <sub>0</sub> H <sub>+</sub>	0	2 t/m 7 jr.: 36
	10	P <sub>0</sub> K <sub>+</sub> H <sub>+</sub>	2	8 t/m 13 jr.: 33
	11	P <sub>1</sub> K <sub>+</sub> H <sub>+</sub>	16	Geslacht:
	12	P <sub>3</sub> K <sub>+</sub> H <sub>0</sub>	10	
	13	P <sub>3</sub> K <sub>0</sub> H <sub>+</sub>	2	meisjes: 26
	14	P <sub>2</sub> K <sub>+</sub> H <sub>+</sub>	6	jongens: 43
	15	P <sub>3</sub> K <sub>+</sub> H <sub>+</sub>	25	
			Totaal: 69	

Wanneer de hiervoor genoemde indeling naar de ernst van de klachten wordt doorgevoerd, blijken van de 93 onderzochte kinderen met CARA, er 24 tot de groep met lichte klachten te behoren (groep I) en 69 tot de groep met ernstige klachten (groep II).

In tabel 19 is nu nagegaan, hoe het hyperreactiviteitsonderzoek bij deze beide groepen kinderen uitviel. Daarbij is een verdeling in 3 categorieën gemaakt: a. geen hyperreactiviteit aangetoond (histaminedrempel  $> 32$  mg/ml), b. lichte hyperreactiviteit aangetoond (hist.-drempel = 32 mg/ml), c. een meer ernstige graad van hyperreactiviteit aangetoond (histaminedrempel  $< 32$  mg/ml).

Tabel 19.

Bronchiale hyperreactiviteit bij kinderen met lichte en ernstige CARA-klachten.

	Totaal aantal kinderen	Hist.dr. $> 32$ mg/ml	Hist.dr. 32 mg/ml	Hist.dr. $< 32$ mg/ml
I lichte klachten	24	11	8	5
II ernstige klachten	69	15	23	31
p < 0,05				

Tussen de kinderen met lichte en de kinderen met ernstige klachten blijkt een duidelijk verschil te bestaan. Bij de groep met de meer ernstige klachten is vaker hyperreactiviteit aan te tonen dan bij de kinderen met lichte klachten en bovendien is er een sterkere tendens tot een meer ernstige graad van hyperreactiviteit. Het verschil tussen beide groepen is significant:  $p < 0.05$ .

Hoewel in het algemeen de sterkste hyperreactiviteit dus gevonden wordt bij kinderen met meer ernstige klachten, blijkt uit het overzicht in tabel 19 toch tevens, dat niet alleen bij de kinderen met geringe klachten, maar ook bij hen, die vrij ernstige klachten hebben, een histaminedrempel nog wel eens ontbreekt.

## B. *Hyperreactiviteit en longfunctie*

Bij die kinderen uit de groep van totaal 93 patientjes met CARA, die oud en coöperatief genoeg waren om aan dit deel van het onderzoek mee te werken, werden vóór het begin van de hyperreactiviteitsbepaling de Vitale Capaciteit en de 1-Seconde Waarde bepaald. Hyperreactiviteit en longfunctie werden zodoende op vrijwel hetzelfde tijdstip vastgelegd. Het verschil bedroeg hooguit enkele minuten.

Een overzicht van de resultaten staat in de tabellen 20 t/m 22. In tabel 20 is de hyperreactiviteit (weergegeven als histaminedrempel:  $> 32$  mg/ml,  $32$  mg/ml, of  $< 32$  mg/ml) vergeleken met de VC, uitgedrukt in procenten van de voor de leeftijd, de lengte en het geslacht van het kind normale waarde (TAMMELING, 1961).

Tabel 20.

Hyperreactiviteit en longfunctie  
(Vitale Capaciteit in % van de normale VC).

VC in % v. d. norm:	Totaal aantal kinderen	Hist.dr. $> 32$ mg/ml	Hist.dr. $32$ mg/ml	Hist.dr. $< 32$ mg/ml
90 % of meer	33	7	10	16
80—89 %	14	3	4	7
$< 80$ %	9	0	5	4
Totaal	56	10	19	27
p $> 0,05$				

Bij 56 van de 93 CARA-patientjes kon de VC worden bepaald. Alle 9 kinderen, waarvan de VC minder dan 80 % van de normale waarde bedroeg, hadden een histaminedrempel van  $32$  mg/ml of lager. Bij de 47 kinderen met een VC  $> 80$  % van de normale waarde was 10 keer het hyperreactiviteitsonderzoek negatief.

Verder laten deze cijfers geen duidelijke conclusies toe, daar ook bij de kinderen met een normale of slechts weinig te kleine VC vaak een duidelijke hyperreactiviteit voorkwam: bij 33 kinderen met een VC van 90 % of hoger, was 16 keer een sterke hyperreactiviteit aanwezig (histaminedrempel  $< 32$  mg/ml).

Bij vergelijking van de hyperreactiviteit en de 1-Seconde Waarde liggen de verhoudingen wel wat duidelijker. Deze groep bestond uit 55 kinderen: één kind viel uit, omdat hij, ook bij herhaling, de instructies voor het snel uitademen niet begreep. De resultaten staan in tabel 21.

Tabel 21.

Hyperreactiviteit en longfunctie  
(1-Sec. Waarde in % van de normale 1-Sec. W.)

1-Sec. W. in % v. d. norm:	Totaal aantal kinderen	Hist.dr. $> 32$ mg/ml	Hist.dr. $32$ mg/ml	Hist.dr. $< 32$ mg/ml
90 % of meer	15	6	6	3
80—89 %	9	0	6	3
$< 80$ %	31	4	7	20
Totaal	55	10	19	26
p $< 0,005$				

De hyperreactiviteit is weer uitgedrukt in drempels:  $> 32$  mg/ml, 32 mg/ml en  $< 32$  mg/ml. De 1-Sec. W. is uitgedrukt in procenten van de normale 1-Sec. W. Deze normale waarde bedraagt bij kinderen minstens 80 % van het volume van de VC.

Hoewel er ook bij kinderen met een sterk gestoorde 1-Sec. W. ( $< 80$  % van de normale 1-Sec. Waarde) enkelen zijn met een histamedrempel  $> 32$  mg/ml, is anderzijds duidelijk te zien, dat in deze groep het aantal kinderen met sterke hyperreactiviteit ( $< 32$  mg/ml) veel groter is dan in de groep met normale of licht gestoorde expiratiesnelheid. Het verschil is significant:  $p < 0,005$ . De duidelijke samenhang tussen de stoornis van de expiratiesnelheid en de ernst van de hyperreactiviteit is uit tabel 22 tenslotte zonder meer af te lezen.

Tabel 22.

De verhouding tussen de graad van hyperreactiviteit en de ernst van de stoornis in expiratiesnelheid. 1-Sec. W. in procenten van de normale 1-Sec. W.

Hist. dr. in mg/ml:	1-Sec. W. 100 % of >	1-Sec. W. 90—99 %	1-Sec. W. 80—89 %	1-Sec. W. 70—79 %	1-Sec. W. < 70 %
> 32	6	0	0	3	1
32	3	3	6	3	4
16	0	3	2	4	3
8	0	0	1	1	3
4	0	0	0	2	2
2	0	0	0	0	2
1	0	0	0	0	2
$\frac{1}{2}$	0	0	0	0	1
$\frac{1}{4}$	0	0	0	0	0

Het aantoonbaar zijn van hyperreactiviteit is niet uitsluitend afhankelijk van de aanwezigheid van een eventuele longfunctiestoornis: Bij kinderen met normale of vrijwel normale VC en 1-Sec. W. is in verschillende gevallen een evidente hyperreactiviteit aan te tonen.

Anderzijds is het wel zo, dat naarmate de Vitale Capaciteit meer gestoord is, de kans op een aantoonbare hyperreactiviteit groter wordt (tabel 20) en dat naarmate de 1-Sec. W. meer gestoord is, de kans op het vinden van een ernstige graad van hyperreactiviteit groter wordt (zie tabel 21 en 22).

Samenvattend kan worden gesteld, dat een vergelijking van de klachten van de patienten en van de gevonden longfunctiestoornissen

Tabel 23.

De 93 CARA-patientjes en de 56 controle-patientjes uit de kliniek. Overzicht van het verrichte onderzoek.

		Aantal	Leeftijd	Hyperreactiviteit (Histamine-drempel)	Allergie-huidtest	Bloedeo's verhoogd	Vitale Capaciteit in % v. d. normale VC*	1-Sec. W. (F.E.V. <sub>1</sub> ) in % v. d. VC	1-Sec. W. (F.E.V. <sub>1</sub> ) in % v. d. normale VC
Min. CARA: 5	J:	3	2 t/m 7: 4	>32: 2	+ 3	+ 3	90 % of >: 0	80 % of >: 1	80 % of >: 0
	M:	2	8 t/m 13: 1	32: 3	— 2	— 2	80—89 %: 2	70—79 %: 1	70—79 %: 0
				16: 0			< 80 %: 0	< 70 %: 0	< 70 %: 2
				8 of <: 0					
Bronchitis: 6	J:	2	2 t/m 7: 4	>32: 5	+ 2	+ 2	90 % of >: 1	80 % of >: 1	80 % of >: 1
	M:	4	8 t/m 13: 2	32: 1	— 4	— 4	80—89 %: 1	70—79 %: 0	70—79 %: 0
				16: 0			< 80 %: 0	< 70 %: 1	< 70 %: 1
				8 of <: 0					
Astma: 33	J:	22	2 t/m 7: 16	>32: 7	+ 21	+ 20	90 % of >: 14	80 % of >: 4	80 % of >: 4
	M:	11	8 t/m 13: 17	32: 12	— 12	— 13	80—89 %: 6	70—79 %: 6	70—79 %: 6
				16: 8			< 80 %: 2	< 70 %: 11	< 70 %: 11
				8 of <: 6					
Astma + Bronchitis: 49	J:	31	2 t/m 7: 25	>32: 12	+ 33	+ 26	90 % of >: 18	80 % of >: 6	80 % of >: 2
	M:	18	8 t/m 13: 24	32: 15	— 16	— 23	80—89 %: 5	70—79 %: 5	70—79 %: 5
				16: 11			< 80 %: 6	< 70 %: 18	< 70 %: 22
				8 of <: 11					
Controles: 56	J:	27	2 t/m 7: 15	>32: 52	+ 16	+ 8	90 % of >: 29	80 % of >: 30	80 % of >: 21
	M:	29	8 t/m 13: 41	32: 4	— 40	— 48	80—89 %: 5	70—79 %: 5	70—79 %: 10
				16: 0			< 80 %: 3	< 70 %: 2	< 70 %: 6
				8 of <: 0					

\* Bij kinderen jonger dan 6 jaar werd geen spirometrisch longfunctie onderzoek verricht.

met de resultaten van het hyperreactiviteitsonderzoek, de conclusie toelaat, dat naarmate de ernst van de aandoening toeneemt, de kans op het aantonen van hyperreactiviteit groter wordt, respectievelijk bij het aantoonbaar zijn van hyperreactiviteit, de kans op een sterkere graad daarvan, groter wordt.

## VI. *Hyperreactiviteit, allergie en longfunctie bij de verschillende klinisch te onderscheiden CARA-manifestaties*

In Hoofdstuk I werd aan de hand van de klachten van de patienten een onderverdeling van CARA gemaakt in:

1. Minimale CARA-klachten (alleen piepende ademhaling)
2. Bronchitis (chronisch of recidiverend hoesten en opgeven)
3. Astma (aanvalsgewijze of meer continue kortademigheid)
4. Astma + Bronchitis (de combinatie van kortademigheid met chronisch of recidiverend hoesten).

Zijn er, wanneer deze „symptomatische” indeling van CARA in enkele sub-groepen wordt gemaakt, tussen deze groepen verschillen ten aanzien van het voorkomen van hyperreactiviteit en andere diagnostische criteria, zoals positieve allergie huidtests, een verhoogd aantal eosinophile leucocyten in het bloed en een gestoorde longfunctie?

Indien er inderdaad verschillen konden worden aangetoond, zou het misschien mogelijk zijn verder inzicht te verkrijgen in de betekenis van hyperreactiviteit voor de verschillende klachten, die bij CARA optreden.

Tabel 23 geeft een overzicht van de 4 CARA-groepen en de controle-groep.

In tabel 24 is de controle-groep nog eens gesplitst in a. een groep met positieve familie-anamnese en b. een groep met negatieve familie-anamnese.

Het blijkt, dat van de 93 kinderen met CARA het overgrote deel behoort tot de groepen: Astma en Astma + Bronchitis. De groepen Minimale CARA en Bronchitis zijn klein: resp. 5 en 6. Dat de groep met minimale CARA-klachten klein zou zijn was, daar het kinderen uit de kliniek betrof, te verwachten. Uit de in het volgende Hoofdstuk te bespreken enquête onder een groep van 500 schoolkinderen



Tabel 24.

De controle-patientjes gesplitst naar positieve en negatieve familie-anamnese.  
Overzicht van het verrichte onderzoek.

		Hyper- reactiviteit (Hist. drempel)	All. huid- test	Bloed- eo's verhoogd	Vitale Capaciteit in % v. d. normale Vit. Cap.*	1-Sec. W. (F.E.V. <sub>1</sub> ) in % v. d. VC	1-Sec. W. (F.E.V. <sub>1</sub> ) in % v. d. normale VC
Controles	26	> 32 : 24	+ 11	+ 5	90 % of > : 14	80 % of > : 15	80 % of > : 11
Fam. Hist.		32 : 2	— 15	— 20	80—89 % : 4	70—79 % : 4	70—79 % : 5
pos.		< 32 : 0			< 80 % : 2	< 70 % : 1	< 70 % : 4
Controles	30	> 32 : 28	+ 5	+ 3	90 % of > : 15	80 % of > : 15	80 % of > : 10
Fam. Hist.		32 : 2	— 25	— 27	80—89 % : 1	70—79 % : 1	70—79 % : 5
neg.		< 32 : 0			< 80 % : 1	< 70 % : 1	< 70 % : 2

\* Bij kinderen jonger dan 6 jaar werd geen spirometrisch longfunctie onderzoek verricht.

zal blijken, dat bij een willekeurige steekproef het aantal kinderen met minimale CARA-klachten verhoudingsgewijs veel hoger is. De Bronchitis-groep was in deze steekproef ook wat groter. In het volgende hoofdstuk zullen de CARA-subgroepen van de kliniek en van de steekproef verder met elkaar worden vergeleken.

De kinderen uit de kliniek met minimale CARA-verschijnselen en met bronchitis zijn te gering in aantal om daarop conclusies te baseren. Hoogstens kan worden opgemerkt, dat bij de kinderen met uitsluitend bronchitis, hyperreactiviteit geen grote rol lijkt te spelen: slechts bij 1 van die 6 kinderen werd hyperreactiviteit gevonden en dan nog in lichte mate: er was een drempel van 32 mg/ml.

Vergelijking van de kinderen met astma (totaal 33) met de kinderen, die astma + bronchitis-klachten hebben (totaal 49) brengt geen duidelijke verschillen tussen beide groepen aan het licht. De verdeling naar geslacht en leeftijd is in beide groepen vrijwel gelijk. Het hyperreactiviteitsonderzoek levert geen significante verschillen op, noch voor zover het gaat om het aantoonbaar zijn van hyperreactiviteit, noch indien bij de kinderen met hyperreactiviteit de sterkte daarvan in beide groepen met elkaar wordt vergeleken ( $p > 0.05$ ).

Ook de aanwijzingen voor het bestaan van allergie (in de vorm van positieve huidtesten en eosinophilie) zijn in beide groepen in vrijwel dezelfde maat aanwezig.

De longfunctiestoornis in beide groepen blijkt vooral uit de stoornis van de expiratiesnelheid. Het maakt daarbij geen verschil, of deze expiratiesnelheid (1-Seconde Waarde) wordt uitgedrukt in % van de gevonden Vitale Capaciteit of in % van de op grond van leeftijd en lengte verwachte Vitale Capaciteit. Ook in dit opzicht verschillen beide groepen niet duidelijk van elkaar.

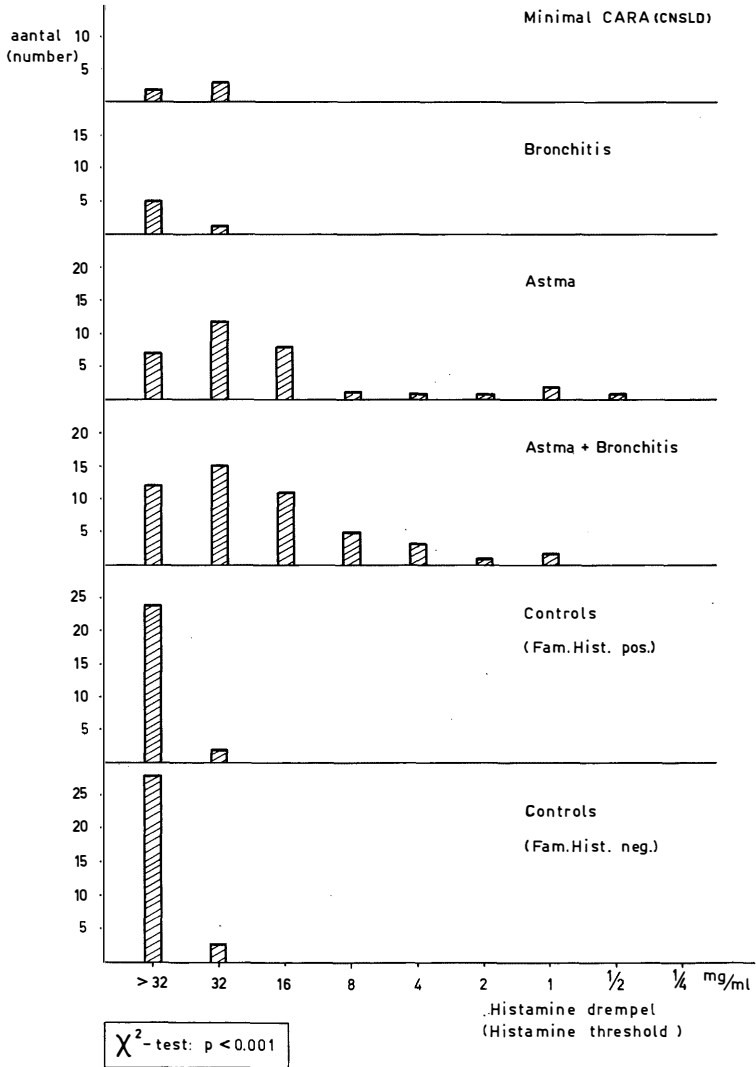
Voor zover aan de hand van de resultaten van het onderzoek bij de 93 in de Kinderkliniek opgenomen CARA-patientjes dus is na te gaan, kan het verschil in klachten tussen de kinderen met astma en de kinderen met astma + bronchitis niet worden verklaard door een verschil in hyperreactiviteit of allergie. Uit de cijfers in tabel 23 kan niet worden afgeleid, dat bij kinderen b.v. allergie vooral astmatische klachten (kortademigheid) en hyperreactiviteit voornamelijk bronchitisklachten (hoesten) veroorzaakt.

Vergelijking van de controle-groep met de CARA-groepen toont weer duidelijke verschillen, zowel in hyperreactiviteit als in het voorkomen van allergie en longfunctiestoornissen. Voor wat de longfunctie betreft moet een uitzondering worden gemaakt voor de Vitale Capaciteit. In dit opzicht zijn er geen verschillen tussen CARA- en controle-kinderen. Deze bevinding is in overeenstemming met de resultaten van een door KRAEPELIEN (1959) verricht onderzoek, waarbij tussen controle-kinderen en kinderen met astma in een klachten-vrije periode geen verschil in Vitale Capaciteit werd gevonden. Ook de in de Kinderkliniek opgenomen CARA-patientjes werden vrijwel allemaal tijdens een klachtenvrije periode onderzocht.

Bij de in tabel 24 gemaakte indeling van de controle-kinderen in een groep met positieve en een groep met negatieve familie-anamnese lijken in de groep met positieve familie-anamnese iets meer CARA-kenmerken aanwezig te zijn, dan in de groep met negatieve familie-anamnese. Slechts het verschil bij de allergie huidtesten is tussen beide groepen statistisch significant ( $p < 0,05$ ).

In de figuren 17 t/m 22 is van elk van de bij de 93 kinderen met CARA onderzochte factoren nog eens een overzicht in diagramvorm gegeven. In figuur 18 is voor de beoordeling van de allergie huidtesten de volgende puntenwaardering gebruikt: 0 = een negatieve reactie op elk van de 4 gebruikte allergeenextracten, 1 = één reactie positief (+), 2 = twee reacties positief of één reactie sterk positief

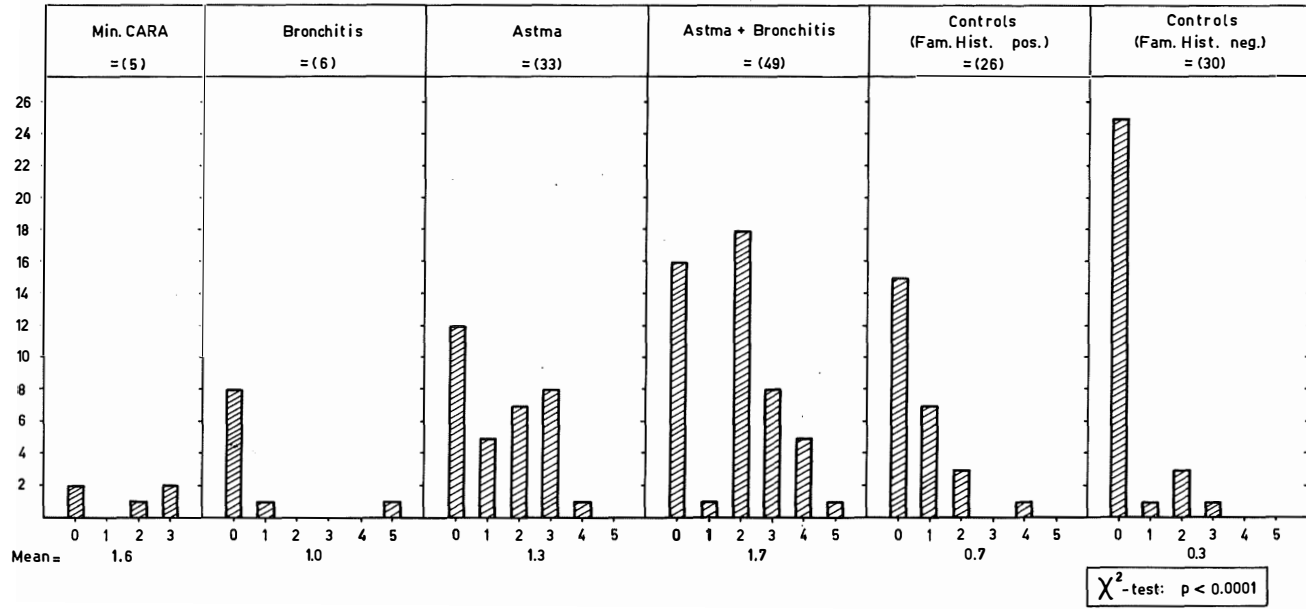
Fig. 17



Hyperreactiviteit bij de in de Kliniek onderzochte kinderen.  
Hyperreactivity in the children who were admitted to the  
Pediatric Department.

Fig. 18

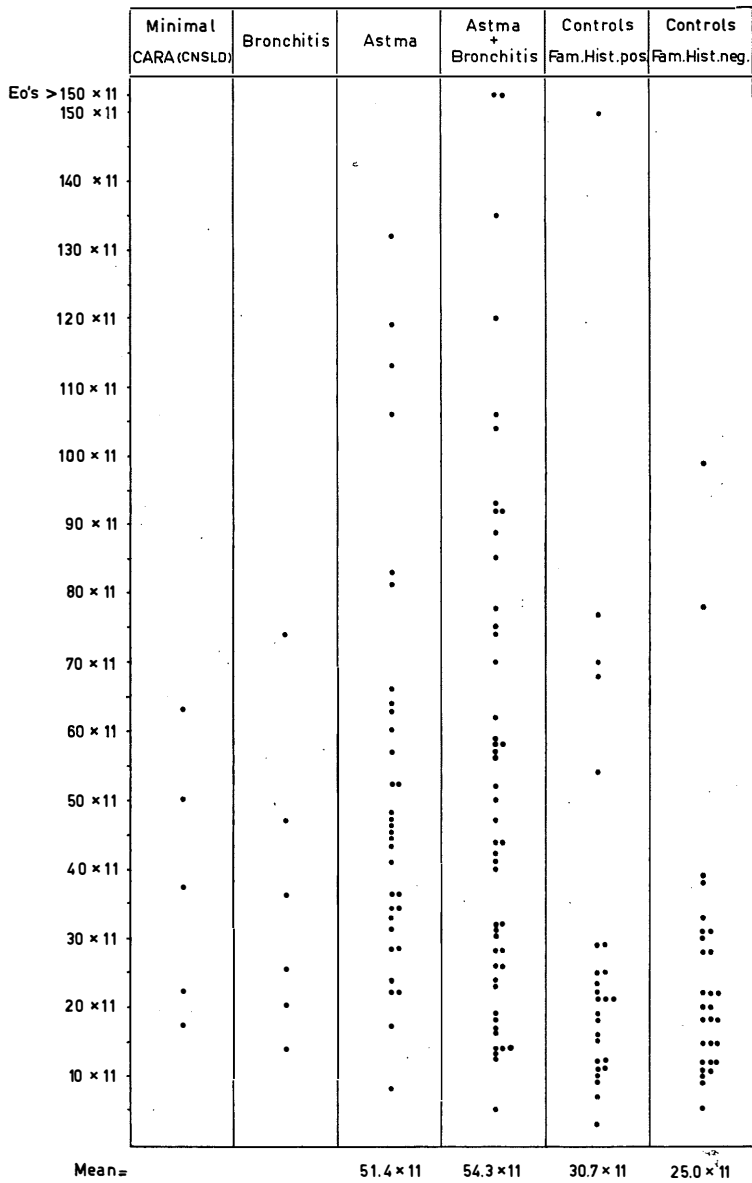
Allergiehuidentest (Allergy Skin Test)



Allergiehuidentest bij de in de Kliniek onderzochte kinderen.  
Skin test for allergy in the children who were admitted to the  
Pediatric Department.

Fig. 19

## Eosinophil leucocytes in blood

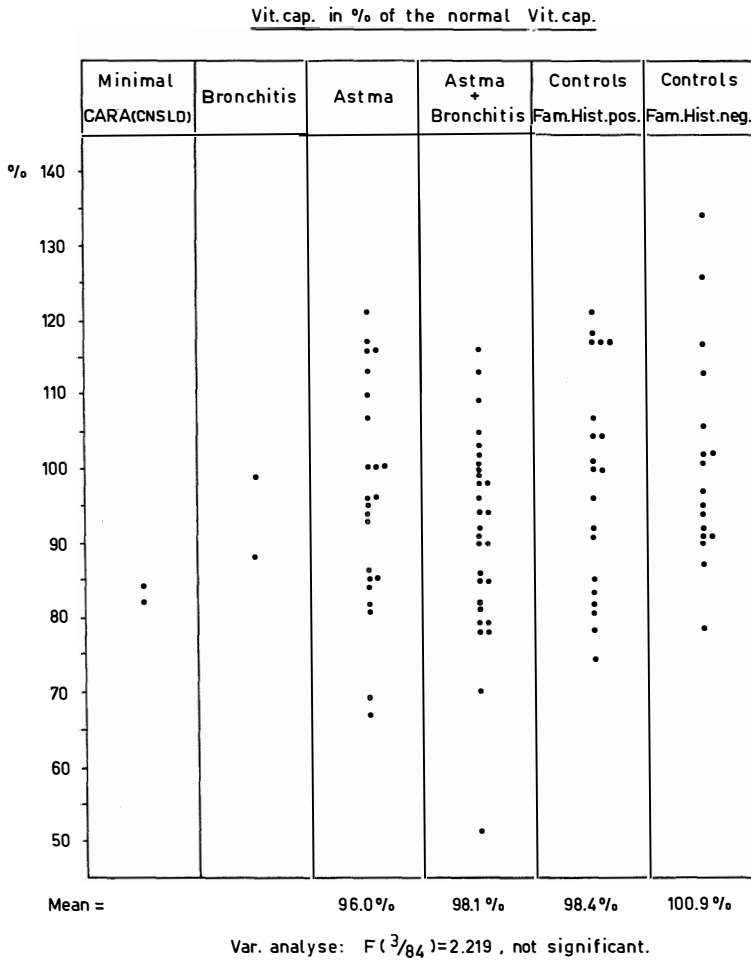


Var. analyse:  $F(3/137) = 9.23$ , significant.

Eosinophile leucocyten in het bloed bij de in de Kliniek onderzochte kinderen.

Eosinophil leucocytes in blood in the children who were admitted to the Pediatric Department.

Fig. 20

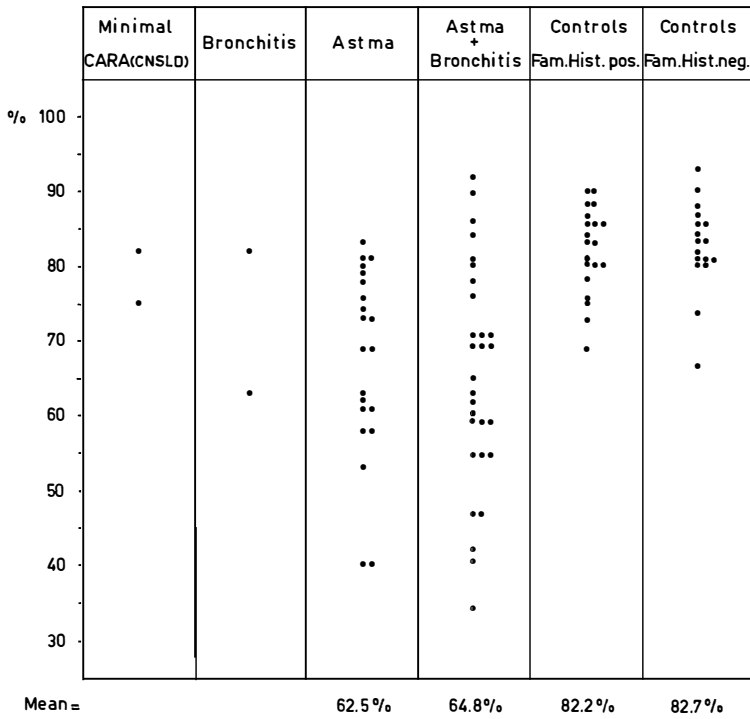


Vitale Capaciteit in % van de normale VC bij de in de Kliniek onderzochte kinderen.

Vital Capacity in % of the normal VC in the children who were admitted to the Pediatric Department.

Fig. 21

F.E.V<sub>1</sub> (1sec.w.) in % of the Vit.cap.



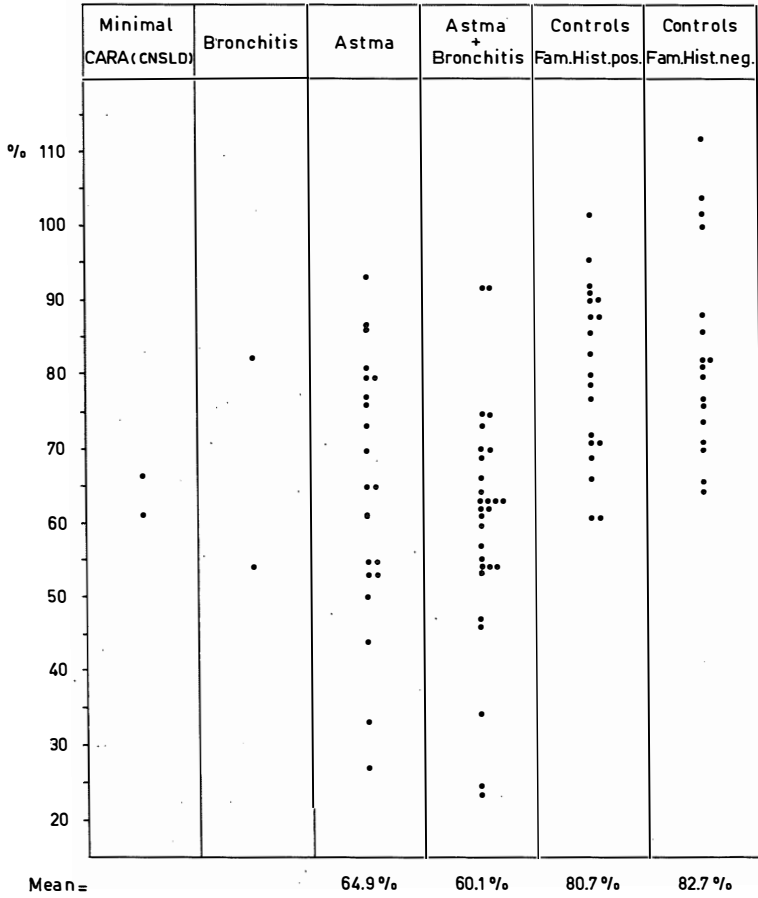
Var. analyse:  $F(3/83) = 14.863$ , significant.

1-Seconde Waarde in % van de Vit. Cap. bij de in de Kliniek onderzochte kinderen.

Forced Expiratory Volume (1 Sec.) in % of the VC in the children who were admitted to the Pediatric Department.

Fig. 22

F.E.V<sub>1</sub> (1 sec.w.) in % of the expected Vit. cap.



Var. analyse:  $F(3/83) = 3.83$ , significant.

1-Seconde Waarde in % van de verwachte Vit. Cap. bij de in de Kliniek onderzochte kinderen.

Forced Expiratory Volume (1 Sec.) in % of the expected VC in the children who were admitted to the Pediatric Department.



(++), 3 = drie reacties positief, of twee positief, waarvan één + en de ander ++ of één reactie zeer sterk positief (+++) etc.

Ook bij de weergave in diagramvorm, waarbij alle gevonden waarden dus apart zijn opgetekend en voor elke groep steeds gemiddelden kunnen worden berekend, blijken er tussen de groepen astma en astma + bronchitis geen duidelijke verschillen te bestaan. Indien binnen deze beide groepen nog eens apart wordt nagegaan hoe de onderlinge relaties tussen hyperreactiviteit, allergie en longfunctiestoornis zijn, worden bij zowel de astma-groep als de astma + bronchitis-groep dezelfde verhoudingen gevonden als bij de gehele CARA-groep. Om deze reden is er van afgezien de uitkomsten van deze vergelijkingen hier uitgewerkt te vermelden.

## VII. *Hyperreactiviteit en bronchusinfecties*

Bronchusinfecties komen bij patienten met CARA vaak voor. Het is waarschijnlijk, dat deze infecties op de basis van een reeds in het bronchusslijmvlies aanwezige afwijking ontstaan: "Recurrent respiratory infections develop and persist presumably because of the underlying abnormality of the respiratory mucosa. They tend to produce further damage to the mucosa and thus set up a vicious circle (SCADDING, 1955). Kunnen dyspnoe, piepende rhonchi en een verlengd expirium het gevolg zijn van acute bronchusinfecties? SHELDON (1951) meent van wel. Hij onderscheidt kinderen met een „spasmodisch astma", waarbij korte acute benauwdheidsaanvallen optreden, zonder koorts, maar met aanwijzingen voor allergie, van kinderen met een „astmatische bronchitis", waarbij ook benauwdheidsaanvallen voorkomen, maar deze ontstaan geleidelijker, duren langer en gaan gepaard met koorts. Deze aanvallen zouden vooral bij koud en vochtig weer optreden en het gevolg zijn van bronchusinfecties.

OSWALD en FRY (1962) zijn dezelfde mening toegedaan, zij spreken van kinderen met „acute wheezy chests": "The acute wheezy chests usually are a response of the lower respiratory tract to infection. The wheeze most often follows a cold; it is chiefly on expiration and may be very noisy".

De 93 kinderen met CARA, die in de kliniek werden onderzocht, werden aanvankelijk ingedeeld in 2 groepen: a. kinderen, waarbij de diagnose „astma" werd gesteld op grond van het feit, dat bij deze kinderen benauwdheidsaanvallen duidelijk op de voorgrond stonden

en b. een groep kinderen met de diagnose „recidiverende luchtweginfecties” waarvan de ouders als voornaamste klachten opgaven: recidiverend hoesten met koorts en „volzitten”; kortademigheid en piepen kwamen bij deze kinderen dus wel voor, maar werden door de ouders niet als benauwdheid geïnterpreteerd. De anamnestiche gegevens en de bevindingen bij fysisch onderzoek aan het begin van de opname, maken het zeer waarschijnlijk, dat bij deze kinderen bronchusinfecties inderdaad een grote rol speelden, terwijl dit bij de „astma” kinderen minder duidelijk het geval was. Een scherp onderscheid tussen „astma” en „recidiverende luchtweginfecties” was op deze wijze overigens niet steeds mogelijk. Dit was één van de redenen, waarom werd besloten, met de ouders van beide groepen kinderen nog eens te spreken aan de hand van de vragen van het reeds eerder genoemde E.G.K.S.-formulier. Het was immers niet uitgesloten, dat zodoende de verschillende klachten van beide groepen duidelijker zouden kunnen worden onderscheiden.

Uit tabel 25 blijkt, dat tussen de frequenties, waarmee de symptomen: hoesten en/of opgeven, kortademigheid en piepen, bij beide groepen kinderen voorkomen, geen grote verschillen bestaan. Bij de groep met „recidiverende luchtweginfecties” bleek het symptoom

Tabel 25.

Klachten bij „astma” en „recidiverende luchtweginfecties”.

	Totaal aantal kinderen	„Astma”	„Recidiverende luchtweg- infecties”
Totaal aantal kinderen	93	60	33
Hoesten en/of opgeven	55 (= 59 %)	33 (= 55 %)	22 (= 67 %)
Kortademigheid	82 (= 88 %)	57 (= 95 %)	25 (= 76 %)
Piepen	87 (= 94 %)	58 (= 97 %)	29 (= 88 %)
Merkbare invloed van het weer	64 (= 69 %)	40 (= 67 %)	24 (= 73 %)

„hoesten en/of opgeven” (gerekend naar de criteria van het E.G.K.S.-formulier) zelfs in 33 % van de gevallen te ontbreken, terwijl van de kinderen met „astma” meer dan de helft nl. 55 % wel last van hoesten en/of opgeven bleek te hebben. Bijna alle kinderen met „astma” voldoen aan de criteria kortademigheid (95 %) en piepen (97 %), maar deze percentages liggen bij de kinderen met „recidi-

verende luchtweginfecties" niet veel lager: resp. 76 % en 88 %. Ook de vraag naar de invloed van het weer op de klachten van de kinderen biedt geen duidelijk aanknopingspunt, daar zeer veel ouders van beide groepen kinderen, menen dat het weer invloed op de klachten heeft.

Een indeling van de kinderen in een „astma" en „recidiverende luchtweginfecties"-groep lijkt op grond van de resultaten van het klachten-onderzoek met behulp van het E.G.K.S.-formulier niet steekhoudend, maar in dit formulier wordt ook niet expliciet naar het vóórkomen van luchtweginfecties gevraagd. Dit is trouwens ook erg moeilijk. Ten aanzien van kinderen valt het evenwel te overwegen de vragenlijst met een vraag over het voorkomen van koorts, in verband staande met de overige klachten, uit te breiden en verder tevens aan de ouders te vragen, welke klachten volgens hen het meest op de voorgrond staan: hoesten (al of niet met opgeven van sputum en eventueel koorts), of kortademigheid en piepen.

Hoewel de indeling van de CARA-kinderen in 2 groepen met a. voornamelijk benauwdheidsaanvallen („astma") en b. voornamelijk hoesten en koorts („recidiverende luchtweginfecties") eigenlijk onvoldoende gefundeerd is, daar ze slechts berust op de „indruk", die het klinische beeld (anamnese + fysisch onderzoek) gaf, is het toch interessant aan het slot van dit hoofdstuk een vergelijking tussen deze beide te maken.

1. Van de groep met „recidiverende luchtweginfecties" blijken verhoudingsgewijs meer kinderen tot de CARA-subgroep met de minder ernstige klachten (zie tabel 18) te behoren, dan van de „astma"-groep. Significant is het verschil echter net niet ( $\chi^2 = 3,0$   $p > 0,05$ ). (Tabel 26).

Tabel 26.

Indeling van de groepen „astma" en „recidiverende luchtweginfecties" naar de ernst van de klachten.

	Totaal	Lichte klachten	Ernstige klachten
„astma"	60	12	48
„recidiverende luchtweginfecties"	33	12	21
$p > 0,05$			

2. Van de jonge patientjes (2 t/m 7 jaar) behoort de helft tot de groep met „recidiverende luchtweginfecties"; van de ouderen slechts

$\frac{1}{5}$  deel. (Tabel 27). Dit verschil is significant ( $p < 0,005$ ). Het kan betekenen, dat bronchusinfecties bij CARA-patientjes op de kleuterleeftijd een grotere rol spelen, dan op de schoolleeftijd.

Tabel 27.

„Recidiverende luchtweginfecties” en „astma” verdeeld over 2 leeftijdsgroepen.

	Totaal	2 t/m 7 jarigen	8 t/m 13 jarigen
„astma”	60	25	35
„recidiverende luchtweginfecties”	33	24	9
$p < 0,005$			

3. Hyperreactiviteit is in de groep met „recidiverende luchtweginfecties” minder vaak aan te tonen dan in de „astma”-groep. (Zie tabel 28). Het verschil is significant ( $p < 0,0001$ ). Van de 60 kinderen met „astma” hebben 54 een verlaagde histaminedrempel. Van de 33 met „recidiverende luchtweginfecties” slechts 13.

Tabel 28

Bronchiale hyperreactiviteit bij 93 CARA-kinderen, verdeeld naar de aanvankelijk bij opname gestelde „klinische” diagnose:

	Totaal	Hyperreactiviteit pos.	Hyperreactiviteit neg.
„astma”	60	54	6
„recidiverende luchtweginfecties”	33	13	20
$p < 0,0001$			

4. Bij de kinderen met „recidiverende luchtweginfecties” worden minder vaak tekenen van allergie aangetroffen, dan bij de „astma”-groep: In tabel 29 staan voor beide groepen de resultaten van de allergie huidtests vermeld; in tabel 30 staat een indeling van beide groepen naar het al of niet aanwezig zijn van eosinophilie. In beide gevallen is het verschil significant ( $p < 0,01$ , resp.  $p < 0,0001$ ).

Tabel 29.

Allergie huidtests bij „recidiverende luchtweginfecties” en „astma”.

	Totaal aantal pat.	Allergie huidtest pos.	Allergie huidtest neg.
„astma”	60	44	16
„recidiverende luchtweginfecties”	33	15	18
$p < 0,01$			

Tabel 30

Aantal eo's in bloed bij „recidiverende luchtweginfecties” en „astma”.

	Totaal aantal. pat	Eo's verhoogd	Eo's niet verhoogd
„astma”	60	41	19
„recidiverende luchtweginfecties”	33	10	23
p < 0,0001			

Het vaker voorkomen van hyperreactiviteit en van allergie (positieve huidtests en eosinophilie) bij de „astma”-groep zou kunnen doen vermoeden, dat, doordat bij deze kinderen vaker allergie aanwezig is, zij ook vaker hyperreactiviteit vertonen. Een onderlinge vergelijking van hyperreactiviteit en allergie bij beide groepen kan dit vermoeden echter niet bevestigen, zoals is te zien in tabel 31.

Tabel 31.

Allergie en hyperreactiviteit bij „recidiverende luchtweginfecties” en „astma”.

	Totaal aantal pat.	Huidtest pos. Eo's niet verhoogd of Huidtest neg. Eo's niet verhoogd					
		Huidtest pos. Eo's verhoogd Totaal 40		Huidtest neg. Eo's verhoogd Totaal 30		Huidtest neg. Eo's niet verhoogd Totaal 23	
		Hyperr. pos.	Hyperr. neg.	Hyperr. pos.	Hyperr. neg.	Hyperr. pos.	Hyperr. neg.
„recidiverende luchtweg- infecties”	33	2	3	4	11	7	6
„astma”	60	32	3	13	2	9	1
	93	34	6	17	13	16	7

Nu blijkt, dat het verschil in hyperreactiviteit tussen „astma”- en „recidiverende luchtweginfecties” niet duidelijk samenhangt met het al of niet aanwezig zijn van allergie, komt de vraag op, waardoor het verschil dan wel kan worden verklaard. Dit probleem is met behulp van de thans ter beschikking staande gegevens niet volledig op te lossen. Er zijn enkele factoren te noemen, die waarschijnlijk van betekenis zijn:

a. De kinderen met „recidiverende luchtweginfecties” zijn over het geheel genomen jonger dan de kinderen uit de „astma”-groep en bij de jongere kinderen was hyperreactiviteit minder vaak aantoonbaar dan bij oudere kinderen (zie II, blz. 56).

b. De klachten zijn bij de kinderen met „recidiverende luchtweginfecties” minder ernstig dan bij „astma” kinderen en uit tabel 19 bleek, dat bij kinderen met ernstige klachten vaker hyperreactiviteit wordt gevonden dan bij kinderen met minder ernstige klachten. Het klachtenverschil tussen beide groepen is echter niet significant (tabel 26) en daardoor wordt de invloed van de factor „ernst van de klachten” onzeker.

c. Is het mogelijk, dat door het overheersen van bronchusinfecties bij de groep met „recidiverende luchtweginfecties” de hyperreactiviteit wordt onderdrukt? Mogelijk wel, maar het in dit proefschrift beschreven onderzoek laat in deze richting geen conclusies toe. Met evenveel recht kan de vraag andersom geformuleerd worden: Staan bij CARA-kinderen met een geringe of niet aantoonbare hyperreactiviteit als zij een bronchusinfectie doormaken, hoesten, opgeven (en koorts) meer op de voorgrond dan bij kinderen met een uitgesproken hyperreactiviteit, die bij bronchusinfecties mogelijk vooral reageren met kortademigheid en piepen en verder ook wel met hoesten en koorts?

d. Tenslotte moet de mogelijkheid worden overwogen, dat in de groep met „recidiverende luchtweginfecties” enkele kinderen door hun klachten en de bevindingen bij lichamelijk onderzoek als CARA-patientjes zijn beschouwd, terwijl er overigens geen aanwijzingen zijn, dat zij inderdaad CARA hebben: Bij 6 van de 33 kinderen bleken de allergie huidtests negatief uit te vallen, was er geen eosinophilie en ontbrak ook hyperreactiviteit. In deze gevallen zal een over langere tijd vervolgen van het ziektebeloop en een herhalen van de verschillende onderzoeken moeten leren, of deze kinderen, hoewel hun klachten wel binnen het raam van de CARA-symptomatologie thuishoren, inderdaad CARA-patientjes zijn.

#### § 4. Discussie

Het doel van het in hoofdstuk IV beschreven onderzoek was: „te komen tot een nadere bepaling van de betekenis van bronchiale hyperreactiviteit bij kinderen, die wegens CARA waren opgenomen” en hoewel het ontstaansmechanisme van hyperreactiviteit nog onbekend blijft, is het op grond van vergelijking van de verkregen uitkomsten met de gegevens, die het onderzoek naar de ernst van de klachten, de leeftijd, het geslacht, de eventuele longfunctiestoornis en

allergie heeft opgeleverd, toch mogelijk om binnen het raam van de gehele CARA-problematiek, meer inzicht te krijgen in de plaats, die de hyperreactiviteit ten opzichte van al deze facetten en factoren inneemt.

Kort samengevat zijn uit de bewerking van het onderzoek de volgende conclusies naar voren gekomen:

1. Bronchiale hyperreactiviteit is een voor CARA kenmerkend verschijnsel.
2. Hyperreactiviteit wordt in de hier beschreven groep kinderen bij jongens met CARA even vaak gevonden als bij meisjes met CARA.
3. Bij de jonge onderzochte CARA-patientjes (2 t/m 7 jaar) wordt met de beschikbare techniek minder vaak hyperreactiviteit gevonden dan bij de oudere kinderen met CARA (8 t/m 13 jaar).
4. Hyperreactiviteit is niet uitsluitend aanwezig bij kinderen die tekenen van allergie vertonen. Integendeel: ten aanzien van hyperreactiviteit bestaan tussen CARA-patientjes met en CARA-patientjes zonder allergie geen duidelijke verschillen.
5. Bij de kinderen met ernstige klachten is vaker hyperreactiviteit aantoonbaar dan bij kinderen met geringe klachten. Bovendien zijn bij de kinderen met ernstige klachten de gevonden histaminedrempels vaker laag en is de hyperreactiviteit dus sterker, dan bij de patientjes met geringe klachten.
6. Indien bij spirometrisch longfunctieonderzoek duidelijke stoornissen worden gevonden, is er ook vrijwel steeds hyperreactiviteit. Dit geldt voornamelijk voor stoornissen in de expiratiesnelheid (1-Sec. Waarde): hoe slechter de expiratiesnelheid, hoe sterker de hyperreactiviteit, hoe de causale relatie dan verder ook moge zijn.
7. Vermoedelijk is bij kinderen met uitsluitend bronchitis minder vaak hyperreactiviteit aan te tonen, dan bij kinderen met astma of astma + bronchitis. In het klinisch materiaal was de groep kinderen met bronchitis echter te klein om in dit opzicht conclusies te kunnen trekken.

Tussen de groepen kinderen met astma en astma + bronchitis bestonden voor zover was na te gaan geen verschillen in hyperreactiviteit, allergie of longfunctiestoornissen.

8. CARA-patientjes met het klinisch beeld van „recidiverende luchtweginfecties” hebben minder vaak verlaagde histaminedrempelwaarden, dan kinderen met uitgesproken benauwheidsaanvallen.

Na CURRY (1946) hebben vooral TIFFENEAU (1955, 1957) en DE VRIES (1961, 1962, 1964) getracht de betekenis van het verschijnsel hyperreactiviteit vanuit de kliniek te verklaren. Beide auteurs veronderstellen, op grond van de zelfstandige rol, die bronchiale hyperreactiviteit lijkt te spelen, dat het hier gaat om een „basiskenmerk” van astma, respectievelijk chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen.

De uitkomsten van het in dit proefschrift beschreven onderzoek geven steun aan de opvattingen van TIFFENEAU en DE VRIES over de zelfstandige rol van hyperreactiviteit. Er is weliswaar een samenhang met de ernst van de klachten, de sterkte van de longfunctiestoornis en mogelijk ook met de presentie van bronchusinfecties, maar zoals uit de tabellen 19, 20, 21 en 31 blijkt, is er geen volledige correlatie. Ook bij kinderen met weinig klachten, met geringe longfunctiestoornissen en bij kinderen zonder duidelijke benauwdheidsaanvallen, maar met het klinisch beeld van recidiverende luchtweginfecties, komt hyperreactiviteit herhaaldelijk voor.

De discrepantie tussen allergie en hyperreactiviteit werd ook door TIFFENEAU (1957) opgemerkt. Zijn conclusie, op grond van een bij ruim 100 patienten uitgevoerd onderzoek, waarbij de hyperreactiviteit bepaald werd met behulp van acetylcholine-inhalaties en de allergie werd nagegaan door middel van inhalaties van huisstof-extracten luidt: „Il n’ existe pas une relation étroite entre l’hyper-sensibilité allergénique et l’hypersensibilité cholinergo-histaminique”. („Examen pulmonaire de l’asthmatique” blz. 97). Wel vond TIFFENEAU, dat indien allergie voor inhalatie-allergenen (b.v. huisstof) aanwezig was, de allergie als regel sterker bleek te zijn naarmate de hyperreactiviteit meer uitgesproken was (wat overigens niet op een wezenlijke samenhang van deze verschijnselen behoeft te wijzen).

Het probleem, dat bij sommige, en dan vooral jongere kinderen, hyperreactiviteit (nog) niet aan te tonen is en dus een belangrijk „basiskenmerk” ontbreekt, of althans niet manifest lijkt, is op blz. 56 en 57 reeds besproken.

In zijn bijdrage tot de discussie op het eerste Bronchitis Symposium in Groningen (1960), geeft DE VRIES een overzicht van een hyperreactiviteitsonderzoek bij 108 CARA-patienten. Hieruit blijkt, dat bij 22 van de 108 CARA-patienten op het moment van onderzoek geen verlaagde histaminedrempel werd gevonden. Deze cijfers ver-



schillen dus weinig van de in dit proefschrift beschreven resultaten. In tabel 32 staan de resultaten van beide onderzoeken weergegeven. Ook bij volwassen CARA-patienten gelukt het met de ter beschikking bestaande technieken dus soms niet bronchiale hyperreactiviteit aan te tonen.

Tabel 32.

Vergelijking van de resultaten van een hyperreactiviteitsonderzoek bij volwassenen en kinderen.

	CARA-patienten totaal	Hyperreactiviteit pos.	Hyperreactiviteit neg.
Volwassenen	108	86 (= 80 %)	22 (= 20 %)
Kinderen	93	67 (= 72 %)	26 (= 28 %)

Vergelijking van de resultaten van het beschreven onderzoek met die van andere onderzoekers is moeilijk, omdat over hyperreactiviteitsonderzoeken nog maar weinig mededelingen in de literatuur zijn verschenen. Behalve in de reeds genoemde publicaties van TIFFE-NEAU en DE VRIES, is de relatie tussen hyperreactiviteit en het klinisch beeld van chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen nog weinig onderzocht. DIJKSTRA (1961, 1963) vond een significant verschil in histaminegevoeligheid tussen gezonden en astmatici. Bij CARA-patienten met het beeld van „chronische, uitsluitend op infecties berustende bronchitis (zonder emphyseem)”, bleek minder vaak hyperreactiviteit aantoonbaar te zijn, dan bij astmatici. De hyperreactiviteit wordt door DIJKSTRA in een „drempelgetal” uitgedrukt: Een histamine drempel  $> 32$  mg/ml wordt met een 7 gewaardeerd, een drempel van 32 mg/ml met een 6, een drempel van 16 mg/ml met een 5, enz.

Patienten met „chronische bronchitis” (totaal 26) hadden een gemiddeld drempelgetal van 5,95 tot 6,20; de onderzochte „astma”-patienten (totaal 117) hadden een drempelgetal van 2,38 tot 2,83.

Deze bevinding is in overeenstemming met de uitkomsten, zoals die in tabel 28 staan weergegeven voor de kinderen met voornamelijk recidiverende luchtweginfecties en de kinderen met overwegend benauwdheidsaanvallen.

Toch is voorzichtigheid bij de interpretatie van deze gegevens vereist, omdat het niet uitgesloten is, dat de op grond van de klinische verschijnselen gemaakte indeling reeds samenhangt met hyperreac-

tiviteit en daarna uiteraard hyperreactiviteit in de ene groep in hogere maat wordt vastgesteld, dan in de andere.

Bij de patienten, die door DIJKSTRA zijn onderzocht, bleek geen verband te bestaan tussen de aanwezigheid van allergie (nagegaan door intracutane injectie van 14 verschillende allergeen-extracten) en hyperreactiviteit. Dit gold zowel voor de „bronchitis” als voor de „astma” patienten.

Het hier beschreven onderzoek leidt, zoals op blz. 58 e.v. is beschreven tot dezelfde conclusie. Men kan uit het feit, dat de aanwezigheid van hyperreactiviteit niet direct afhankelijk blijkt te zijn van bronchusinfecties en allergische sensibilisering niet zonder meer de gevolgtrekking maken, dat hyperreactiviteit dus een geheel apart kenmerk van CARA is, doch de resultaten van het onderzoek van TIFFENEAU en DIJKSTRA en de uitkomsten van het in dit proefschrift beschreven onderzoek wijzen wel sterk in die richting.

Door CHAPTAL (1962), DUHAU (1955) en AARTS (1961) is op de mogelijkheden voor hyperreactiviteitsonderzoek bij kinderen gewezen. Zij maakten gebruik van spirometrie. CHAPTAL noemt in zijn overzichtsartikel geen getallen. Wel wijst hij erop, dat de sterkte van de hyperreactiviteit een maat is voor de ernst van de klachten. Dat op deze regel toch wel uitzonderingen bestaan, bewijst het in tabel 19 gegeven overzicht van de patienten uit de Kinderkliniek.

Evenals TIFFENEAU (1957) spreekt ook CHAPTAL over „Le degré de l'allergie pulmonaire”, waarmee de verhouding wordt bedoeld tussen de liminaire hoeveelheid acetylcholine of histamine (uitgedrukt in gamma's) en de liminaire dosis van een bepaald inhalatieallergeen (eveneens uitgedrukt in gamma's), die nodig zijn om een duidelijk „effet ventilatoire” te bereiken:

$$\text{Degré d'allergie pulmonaire} = \frac{\text{Dose liminaire d'acetylcholine}}{\text{Dose liminaire de pneumallergènes}}$$

Deze verhouding (hoewel wat te eenvoudig voorgesteld) zou bepalend zijn voor de kans op succes bij een eventuele desensibiliseringskuur: Als namelijk bij een patient een bepaalde allergie gevonden wordt, dan wordt volgens CHAPTAL de kans op succes bij desensibiliseren groter, naarmate de bij dezelfde patient gevonden „degré d'allergie pulmonaire” groter is.

Bij het hier beschreven onderzoek werden geen provocaties met

inhalatie-allergenen uitgevoerd, zodat een vergelijking met deze bevindingen niet mogelijk is. Wel vormt deze opvatting een voorbeeld van het nut, dat hyperreactiviteitsonderzoek voor de beoordeling van de mogelijkheden van het therapeutisch handelen zou kunnen hebben.

DUHAU (1955) onderzocht 31 personen, die zelf klachtenvrij waren, maar waarvan de vader of de moeder astma had. Van deze 31 personen waren 18 kinderen van 8 t/m 17 jaar. In 48 % van de gevallen vond hij een bronchiale hyperreactiviteit. Een zo hoog percentage kon bij het in hoofdstuk V nog te bespreken onderzoek bij schoolkinderen in Groningen niet worden gevonden (zie blz. 118), hoewel de tendens wel in dezelfde richting ging.

AARTS (1961) onderzocht 57 kinderen van 7-19 jaar. Hij vond geen verschil tussen jongens en meisjes. De leeftijd van de kinderen was niet van invloed op de hyperreactiviteit. Hij onderzocht echter geen kinderen jonger dan 7 jaar en juist in deze leeftijdsgroep blijkt, zoals in figuur 15 werd aangetoond, hyperreactiviteit nog al eens te ontbreken. Zijn bevinding, dat er correlatie bestaat tussen eosinophilie en hyperreactiviteit, kon in zoverre bevestigd worden, dat de verschillen in eosinophilie tussen kinderen met en kinderen zonder hyperreactiviteit net statistisch significant waren (tabel 16,  $0,025 < p < 0,05$ ).

## **§ 5. De betekenis van het hyperreactiviteitsonderzoek voor de kliniek van chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen**

In welk opzicht is het hyperreactiviteitsonderzoek nu van betekenis voor de patienten met CARA? Kan hierdoor meer inzicht worden verkregen in de ziekte-toestand van de patient en vooral, vergroot dit onderzoek de mogelijkheden tot effectieve behandeling?

Het tot nu toe in dit proefschrift beschreven onderzoek, was een poging het verband te zoeken tussen bronchiale hyperreactiviteit enerzijds en de andere klinische aspecten, die bij het „gewone” onderzoek van kinderen met CARA als regel worden nagegaan. Uiteraard vormt dit nog slechts één bepaald onderdeel van de gehele hyperreactiviteitsproblematiek. De interpretatie van de resultaten wordt dan bovendien nog beperkt door het feit, dat het onderzoek slechts op kinderen betrekking had en dan ook nog weer op een bepaalde groep, nl. kinderen, die vanwege hun klachten waren opgenomen.

Indien echter de resultaten van andere onderzoekers, met name van TIFFENEAU en DE VRIES, bij de beschouwingen worden betrokken, staat de betekenis van het hyperreactiviteitsonderzoek voor verschillende praktische kanten van het CARA-vraagstuk toch wel duidelijk vast:

### 1. *Diagnostiek*

De aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit vormt een sterke steun voor de diagnose CARA. In duidelijke gevallen zal deze steun nauwelijks noodzakelijk zijn, maar bij kinderen met minder uitgesproken klachten of indien het vermoeden bestaat, dat gevonden afwijkingen b.v. bronchiectasieën, het gevolg zijn van of samenhangen met een CARA-constitutie, is een verhoogde gevoeligheid voor histamine een belangrijk diagnostisch criterium. Bij operatie-patientjes waarschuwt een van te voren vastgestelde bronchiale hyperreactiviteit voor mogelijke longcomplicaties in de post-operatieve fase.

Waarschijnlijk bestaat er tussen verschillende aandoeningen op het terrein van de keel-, neus- en oorarts zoals otitis media, chronische rhinitis en sinusitis in bepaalde gevallen verband met de aanwezigheid van een „allergie” (DE WIT, 1964, FRANSSEN, 1956).

Hyperreactiviteitsonderzoek zal ook dan weer, samen met andere diagnostische criteria inlichtingen kunnen verschaffen over de aanwezigheid van een CARA-constitutie. Een systematisch onderzoek naar de aanwezigheid van hyperreactiviteit bij kinderen met aandoeningen van de bovenste luchtwegen, is tot nu toe nog niet verricht.

De grootte van de histaminedrempelwaarde is, hoewel waarschijnlijk niet in zo volstrekte zin als CHAPTAL (1962) het stelt, van betekenis voor de beoordeling van de ernst van de bij een bepaald kind gevonden CARA-verschijnselen.

### 2. *Erfelijkheidsonderzoek*

In hoofdstuk VI zal aan de hand van de gegevens, die een „steekproef”-onderzoek bij schoolkinderen in Groningen opleverde, de mogelijke genetische basis van CARA nog worden besproken. Bij een onderzoek naar het erfelijkheidspatroon van CARA, behoren naast het opsporen van CARA-klachten, zoveel mogelijk andere relevante gegevens te worden nagegaan. De daarbij betrokken per-

sonen zullen dan zeker ook op het al of niet aanwezig zijn van hyperreactiviteit moeten worden onderzocht. Het onderzoek bij schoolkinderen leverde een aanwijzing op, dat bij kinderen zonder CARA-klachten, maar met een positieve familieanamnese, vaker hyperreactiviteit wordt gevonden dan bij kinderen, die klachten-vrij zijn, maar bovendien ook een negatieve familieanamnese bezitten. (zie fig. 24).

### 3. *Prognose*

Of aan de hand van de gegevens, die via hyperreactiviteitsonderzoek worden verkregen, iets naders over het verdere ziektebeloop zal kunnen worden gezegd, is nog niet uit te maken. Geringe hyperreactiviteit is zeker niet zonder meer synoniem met een weinig ernstige CARA-ziektetoestand, al was het slechts omdat de eventueel aanwezige allergie en de mate van anatomische veranderingen in de long hierbij medebepalend zullen zijn. Een „longterm follow-up” van een groep kinderen zal hierover geleidelijk meer zekerheid kunnen geven.

### 4. *Preventie*

Indien de bevinding van DUHAU (1955), dat bij sommige familieleden van CARA-patienten bronchiale hyperreactiviteit voorkomt zonder dat er (reeds) klachten zijn, ook bij verder onderzoek van grotere groepen personen zal worden bevestigd, is het niet onwaarschijnlijk, dat mede op grond van de resultaten van hyperreactiviteitsonderzoek, meer gerichte adviezen ter voorkoming van CARA en andere ziekten, die bij CARA-patienten vaker worden gevonden dan bij mensen zonder CARA, kunnen worden gegeven. De kans op longcarcinoom is bij sigaretten rokende CARA-patienten b.v. vele malen groter, dan bij hen, die eveneens sigaretten roken, maar geen CARA hebben (VAN DER WAL, 1964). Schadelijke invloed van industriële luchtverontreiniging (waarbij vooral zwaveldioxide een belangrijke rol speelt) is het sterkst te verwachten bij patienten met duidelijke bronchiale hyperreactiviteit (DE VRIES, 1964). De onderzoekingen van DE VRIES, BOOY-NOORD, GROBLER en ORIE (1964) geven bovendien aanwijzingen voor het bestaan van een grotere gevoeligheid, althans bij volwassenen, voor fysische prikkels zoals kou en mist, naarmate de bronchiale hyperreactiviteit meer is uitgesproken.

## 5. *Therapie*

Wat bij punt 4 over preventie werd opgemerkt, geldt mutatis mutandis ook voor therapeutische adviezen. Er zij hier nogmaals op gewezen, dat het CARA-probleem, en dat geldt zeker ook ten aanzien van de therapie, nog ver verwijderd is van een volledige oplossing. Te vaak moeten nu nog, ook bij het bespreken van de betekenis van bronchiale hyperreactiviteit, uitdrukkingen als: „mogelijk”, „waarschijnlijk” en „het is te verwachten” worden gehanteerd. Uiteraard moet men zich bij het overwegen van adviezen, die soms verstrekkende gevolgen kunnen hebben, zoals verhuizing en verandering van beroepskeuze, hiervan bewust blijven. Het spreekt vanzelf, dat bij de beoordeling van een patient, de informaties, verkregen door longfunctie-, röntgen- en allergieonderzoek, evenzeer een rol spelen als de uitkomst van het hyperreactiviteitsonderzoek.

Het onderzoek naar de medicamenteuze beïnvloeding van bronchiale hyperreactiviteit (DE VRIES en BOOY-NOORD, 1964, DIJKSTRA, 1964) is nog weinig buiten de sfeer van het laboratorium getreden. Twee facetten vertoont dit werk: In de eerste plaats is het onderzoek uiteraard gericht op het zoeken naar medicamenten, die bronchiale hyperreactiviteit verminderen of zo mogelijk geheel onderdrukken. Daarnaast zal het analyseren van de effecten, die door medicamenten en pharmaca teweeggebracht worden, mogelijk voeren tot een beter inzicht in het ontstaansmechanisme van bronchiale hyperreactiviteit.

## 6. *Research*

De mogelijkheden, om met behulp van hyperreactiviteitsonderzoek de betekenis van allerlei exogene factoren, die invloed op de ziekteverschijnselen van CARA-patienten kunnen hebben, verder na te gaan, werden reeds genoemd. Een voorlopig overzicht van de onderzoeken van DE VRIES c.s. staat in het verslag van het Tweede Bronchitis Congres, dat in april 1964 in Groningen werd gehouden.

Daarnaast zal het gebruik van hyperreactiviteitsbepalingen van betekenis zijn bij een bevolkingsonderzoek naar de totale CARA-morbiditeit en mogelijk ook bij een onderzoek naar de genetische aspecten van het CARA-probleem.

## *Hoofdstuk V*

### EEN ONDERZOEK NAAR HET VOORKOMEN VAN CARA EN HYPERREACTIVITEIT BIJ EEN ASELECTE GROEP SCHOOLKINDEREN

#### § 1. Inleiding

Een onderzoek, dat bij in de kliniek opgenomen patienten wordt verricht, heeft altijd het bezwaar, dat men te maken heeft met een geselecteerde groep. Ten aanzien van CARA-patienten ligt het voor de hand, dat men dan te maken heeft met de meer ernstige gevallen, waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was. De waarde van de inlichtingen, die een dergelijk onderzoek oplevert, wordt door deze selectie enigszins beperkt. Om deze reden werd besloten het onderzoek, waarvan in hoofdstuk IV de resultaten zijn besproken, te herhalen bij een aselecte groep schoolkinderen uit Groningen.\* Daar het de bedoeling was een „steekproef” uit te voeren, werd besloten bij het onderzoek niet meer dan 500 kinderen te betrekken. De uit de literatuur bekende gegevens, rechtvaardigden de verwachting, dat een willekeurige groep van 500 kinderen voldoende CARA-patientjes zou blijken te bevatten om, uiteraard met de medewerking van de ouders, te onderzoeken.

#### § 2. Literatuuroverzicht

De moeilijkheid bij het vergelijken van dit onderzoek met onderzoekingen, waarover in de literatuur mededelingen zijn gepubliceerd, is, dat verschillende methoden zijn gebruikt.

Bovendien ging het bij vrijwel al die onderzoekingen om het bepalen van de frequentie van „astma”, waarmee dan als regel wordt bedoeld, dat het kind last heeft, of gehad heeft van benauwdheids-

---

\* De schrijver is de Heren D. Goosen, arts-directeur en Dr. J. Eerelman, schoolarts van de Gemeentelijke Geneeskundige dienst te Groningen, alsmede de Heer H. Burgler, chef Afdeling Bevolking te Groningen veel dank verschuldigd voor de door hen gegeven adviezen en medewerking.

aanvallen. Indien de in hoofdstuk I genoemde CARA criteria worden gebruikt, zal de groep met „positieve” antwoorden (dus met klachten) meer kinderen omvatten, dan wanneer uitsluitend benauwdheidsaanvallen worden meegeteld.

In Nederland heeft DOELEMAN in 1957 gegevens bewerkt van een enquête die door een aantal schoolartsen over het vóórkomen van astma en chronische bronchitis bij kinderen was verricht. Via de schoolartsendienst konden van 269000 kinderen gegevens worden verzameld: 1,59 % van de jongens bleek astma en/of chronische bronchitis te hebben of gehad te hebben. Voor de meisjes was dit 0,93 %. De leeftijden varieerden van 6 t/m 14 jaar. Bij de oudste jongens was het percentage („past” + „present”) duidelijk hoger dan bij de jongste groep: resp. 2,40 % en 1,02 %. Ook bij de meisjes was er enige toename van de frequentie met de leeftijd: van 0,72 % bij de 6-jarigen tot 1,19 % bij de 14-jarigen. Bij het overgrote deel van de kinderen begonnen de klachten in de eerste 4 levensjaren.

KRAEPELIEN (1959) vond bij 60.000 schoolkinderen in Stockholm 1,4 % astma. Hij geeft geen aparte percentages voor jongens en meisjes. Het onderzoek werd eveneens verricht met behulp van de schoolartsendienst.

Verschillende andere auteurs vermelden eveneens cijfers, die schommelen rond één procent: ERIKSSON-LIHR (Helsinki 1955): 0,7 %; FRANDSEN (Kopenhagen, 1958): 0,8 %. MORRISON SMITH (Engeland, 1961): 2,31 % voor jongens, 1,17 % voor meisjes (in totaal 50.000 kinderen).

Van volwassenen zijn cijfers genoemd, die in dezelfde orde van grootte liggen: WILLIAMS (Engeland, recruten, 1952): 0,9 %, QUARLES VAN UFFORD (Nederland, recruten, 1952): 0,9 %. ALBRECHT en DWERSTEF (Duitsland, 1953): 0,54 %. ROWNTREE (Verenigde Staten, recruten, 1943): 0,53 %.

Verschillende onderzoekers vonden bij bepaalde bevolkingsgroepen hogere percentages: FRANSSEN (studenten en verpleegsters, 1957): 5,9 % bij de mannen en 2,5 % bij de vrouwen. ROWE (Verenigde Staten, studenten, 1937): 3 %. HITCHENS (Engeland, studenten, 1952): 4,9 %, GRANT (Wales, studenten, 1957): 5,2 %. ORIE (studenten en verpleegsters, 1953): 6,16 %. Voor deze laatste groep werden criteria gebruikt die grotendeels overeenstemmen met de huidige definitie van CARA. In vele publicaties is de exacte defi-



niëring van de bij het onderzoek betrokken groepen moeilijk te achterhalen.

ZUIDERWEG (1962) vond in zijn plattelandspraktijk bij 3000 patienten in 7,6 % van de gevallen CARA-symptomen. De gebruikte criteria waren: chronisch of recidiverend hoesten, opgeven van sputum en continue of aanvalsgewijze dyspnoe.

VAN DER WAL (1964) vond bij een onderzoek naar de relatie tussen CARA en longcarcinoom bij een groep van 250 oudere mannen tussen 10,5 % en 44,2 % positieve CARA-anamneses. De hoogste percentages werden gevonden bij de verschillende groepen sigarettenrokers.

Over het vóórkomen van chronische bronchitis hebben vooral Britse onderzoekers gerapporteerd. Bronchitis wordt dan gedefinieerd als: chronisch hoesten met opgeven van sputum, al of niet gepaard gaande met dyspnoe. HIGGINS (1956) vond in Lancashire bij 55-65 jarige mannen in 28,6 % van de gevallen chronische bronchitis; CLIFTON (1957) vond in Sheffield bij fabrieksarbeiders, ouder dan 30 jaar: 17,1 % voor mannen en 5,0 % voor vrouwen. OGILVIE (1957) ondervroeg, aan de hand van verkiezingsregisters, de bewoners van elk veertigste huis in New Castle: van degenen, die 30 jaar en ouder waren, had 36 % van de mannen en 17 % van de vrouwen chronische bronchitis. Vanwege deze, in vergelijking met de gegevens van andere landen, zeer hoge percentages wordt door sommigen chronische bronchitis „Engelse Ziekte” genoemd (VALERIE MARRIAN (1964).

Het is zonder meer duidelijk, dat de grote verschillen in de hier vermelde percentages in de eerste plaats veroorzaakt worden door verschillen tussen de gebruikte criteria. De cijfers van ZUIDERWEG en VAN DER WAL doen vermoeden, dat de verschillen tussen Groot-Brittannië en andere landen veel minder groot zijn dan vaak wordt aangenomen (OGILVIE, 1961).

Daar de in de volgende paragraaf te bespreken steekproef werd uitgevoerd aan de hand van de reeds meer vermelde CARA-criteria (zie blz. 8) werd een percentage positieve antwoorden verwacht, dat hoger zou zijn dan de in de literatuur vermelde 1 % voor „astma”. Anderzijds had het onderzoek betrekking op kinderen, zodat factoren als b.v. sigaretten roken en werken in stoffige, of anderszins sterk verontreinigde lucht, ontbraken. De verwachting leek

daarom gerechtvaardigd, dat het te vinden percentage kinderen met CARA zou liggen tussen de bekende „astma”-percentages en de van volwassenen bekende „bronchitis”-percentages.

### § 3. Uitvoering van het onderzoek

Met behulp van het Bevolkingsbureau van de Gemeente Groningen werden de namen verkregen van  $\pm$  500 schoolkinderen in leeftijd variërend van 8 t/m 11 jaar.

De gegevens van iedere inwoner van Groningen (naam, adres en leeftijd) staan vermeld op een metalen plaatje. Deze plaatjes zijn gerangschikt naar kiesdistricten en straten. In rijen achter elkaar geplaatst hebben deze plaatjes gezamenlijk een lengte van ongeveer 300 m. Om de 60 cm werd de rij aangeprikt en het eerstvolgend kind, dat in de opgegeven leeftijdsgroep paste, werd uit het register gelicht. Op deze manier ontstond, op een zo aselekt mogelijke wijze, een groep van ongeveer 500 over de gehele gemeente verspreide kinderen. In totaal werden zo de namen verkregen van 492 kinderen: 247 jongens en 245 meisjes. Door verhuizing, of tijdelijke afwezigheid bleken 13 kinderen onbereikbaar te zijn. Slechts in 2 gevallen werd door de ouders de gevraagde medewerking geweigerd. In totaal vielen dus 15 kinderen uit, zodat uiteindelijk beschikt kon worden over de gegevens van 477 kinderen, waarvan 237 jongens en 240 meisjes.

In de periode van 1-10-'63 tot 1-2-'64 werden alle ouders van deze kinderen door één en dezelfde medewerkster thuis bezocht, waarbij naar het vóórkomen van hoesten, opgeven, dyspnoe en piepende ademhaling werd gevraagd, aan de hand van het achter in dit proefschrift opgenomen E.G.K.S. formulier.

Daarnaast is gevraagd naar de familie-anamnese (dit formulier staat ook achterin het proefschrift), het beroep van de vader en tevens naar het tijdstip waarop de eventuele klachten waren begonnen, respectievelijk voor het laatst waren opgemerkt. Verschillende kinderen hadden op het moment van de enquête nog wel, anderen al lange tijd geen klachten meer (zie tabel 37). Bij het totale aantal kinderen met CARA-positieve-anamneses zijn beide categorieën meegerekend: de groep omvat dus zowel kinderen met een „present” positieve, als kinderen met een „past” positieve anamnese. Tijdens het gesprek met de ouders werd tenslotte toestemming ge-

vraagd voor het uitvoeriger onderzoek, dat bij een deel van de kinderen zou worden verricht. Ook in dit opzicht bleken vrijwel alle ouders bereid te zijn mee te werken.

#### § 4. Resultaten van het onderzoek

##### A. *De enquête*

##### I. *De frequentie van CARA-klachten*

De antwoorden van de enquête onder de ouders van de 477 schoolkinderen werden op dezelfde wijze bewerkt als de gegevens, die aan de hand van hetzelfde E.G.K.S.-formulier waren verkregen over de 149 klinisch onderzochte kinderen (93 CARA-patientjes en 56 „controle”-patientjes).

De symptomen werden weer verdeeld in 3 groepen:

- a. hoesten en/of opgeven ( $H_+$ )
- b. kortademigheid ( $K_+$ )
- c. piepende ademhaling, weer onderscheiden naar
  1. piepen alleen bij verkoudheid ( $P_1$ )
  2. piepen ook wel zonder verkoudheid ( $P_2$ ) en
  3. vrijwel dagelijks piepende ademhaling ( $P_3$ ).

Ook dezelfde rangschikking naar ernst werd gebruikt. Tabel 33 geeft een overzicht van de resultaten, die de enquête opleverde. Bij 114 van de 477 kinderen bleken in de anamnese één of meer CARA-symptomen positief te zijn. Dat is bij 23,9 % van alle kinderen!

Van de 237 jongens hadden 70 een positieve anamnese (29,5 %) en van de 240 meisjes hadden 44 een positieve anamnese (18,3 %).

Bij de jongens komen CARA-klachten dus duidelijk vaker voor dan bij meisjes. Eenzelfde verhouding wordt in de literatuur vermeld voor „astma”.

Wat is nu de betekenis van deze cijfers en percentages?

Groningen is een stad met 150.000 inwoners. Ten naaste bij zullen hiervan ongeveer 10.000 kinderen in de leeftijd van 8 t/m 11 jaar zijn. Van deze 10.000 zijn van 500 de ouders ondervraagd, dat is dus 5 %. Statistisch zijn de betrouwbaarheidsgrenzen in dit geval (95 %-regel):

	95 % grenzen:
voor de jongens 70 positief = 29,5 %	23,9 %—35,7 %
voor de meisjes 44 positief = 18,3 %	13,4 %—23,2 %

Tabel 33.

Overzicht van de resultaten van de enquête over 477 schoolkinderen in Groningen. Leeftijd: 8 t/m 11 jaar.  
(Survey of the inquiry about 477 schoolchildren in Groningen. Aged: 8 up to 11 years)

Totaal = 477 (total number)	jongens 237 (boys)	— CARA (CNSLD) symptomen positief: 70 = 29,5 %	alleen hoesten en/of opgeven: 5 = 2,1 % (only cough and/or expectoration)	
			alleen kortademigheid en/of piepen: 43 = 18,1 % (only dyspnoea and/or wheezing)	
		— CARA (CNSLD) symptomen negatief: 167 = 70,5 %	combinatie van hoesten/opgeven en kortademigheid/piepen: 22 = 9,3 % (combination of cough/expectoration and dyspnoea/wheezing)	
		meisjes 240 (girls)	— CARA (CNSLD) symptomen positief: 44 = 18,3 %	alleen hoesten en/of opgeven: 2 = 0,8 % (only cough and/or expectoration)
				alleen kortademigheid en/of piepen: 31 = 12,9 % (only dyspnoea and/or wheezing)
	— CARA (CNSLD) symptomen negatief: 196 = 81,7 %		combinatie van hoesten/opgeven en kortademigheid/piepen: 11 = 4,6 % (combination of cough/expectoration and dyspnoea/wheezing)	
	CARA (CNSLD) symptomen positief: 144 = 23,9 %			
	CARA (CNSLD) symptomen negatief: 363 = 76,1 %			

Uiteraard is het niet juist op grond van deze uitkomsten te menen, dat bijna een vierde deel van alle schoolkinderen in Groningen „astma” in de zin van „min of meer regelmatig optredende benauwdheidsaanvallen” heeft of gehad heeft.

Wel bleken zeer vele kinderen, in casu dus vrijwel 25 % van alle kinderen, onder bepaalde omstandigheden te kunnen reageren met klachten, die gerekend worden tot het symptomencomplex van de chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA). Het is de vraag of de meer lichte gevallen zich wezenlijk onderscheiden van de meer ernstige vormen.

Verder bleek, dat bij 98 van de 103 kinderen, waarvan het begin van de klachten vrij nauwkeurig door de ouders kon worden opgegeven, de klachten zich over minstens 2 jaren uitstrekten en dus niet incidenteel voorkwamen.

De rangschikking van de kinderen uit de „steekproef”, naar de ernst van de klachten geeft een ander beeld te zien, dan bij de klinisch behandelde kinderen. Tabel 34 geeft een overzicht van de kinderen uit de steekproef.

Voor de betekenis van de codering zie blz. 65.

Tabel 34.

Steekproef van 477 Groninger schoolkinderen: 114 kinderen met CARA-klachten.

Verdeling naar de ernst van de klachten.

		Klachten		aantal		
		rangno.	comb.	kinderen		
Groep I (lichte klachten)	1	$P_1K_0$	$H_0$	28	Geslacht:	meisjes: 33 jongens: 49
	2	$P_0K_+$	$H_0$	9		
	3	$P_0K_0$	$H_+$	7		
	5	$P_2K_0$	$H_0$	1		
	5a	$P_1K_+$	$H_0$	30		
	6	$P_1K_0$	$H_+$	7		
Totaal:				82		
Groep II (ernstige klachten)	7	$P_3K_0$	$H_0$	1	Geslacht:	meisjes: 11 jongens: 21
	7a	$P_2K_+$	$H_0$	4		
	9	$P_2K_0$	$H_+$	0		
	10	$P_0K_+$	$H_+$	0		
	11	$P_1K_+$	$H_+$	11		
	12	$P_3K_+$	$H_0$	1		
	13	$P_3K_0$	$H_+$	2		
	14	$P_2K_+$	$H_+$	4		
	15	$P_3K_+$	$H_+$	9		
Totaal:				32		

Evenals bij de kinderen uit de kliniek, bevat zowel de groep met lichte, als de groep met ernstige klachten meer jongens dan meisjes. Van de meisjes behoort 25 % tot de groep met ernstige klachten; van de jongens 30 %. Dit verschil is statistisch niet significant. Beide geslachten hebben blijkbaar, als ze CARA-verschijnselen vertonen, evenveel kans op de meer ernstige klachten.

Vergelijking van de kinderen uit de kliniek met die van de steekproef uit de bevolking toont aan, zoals was te verwachten, dat de groep uit de kliniek méér kinderen met ernstige klachten bevat. (Zie tabel 18 en tabel 34).

Dezelfde tendens blijkt aanwezig te zijn, als de kinderen naar de aard van hun klachten worden ingedeeld in de reeds eerder gebruikte 4 sub-groepen: minimale CARA, bronchitis, astma en astma + bronchitis. In tabel 35 zijn de 93 CARA-kinderen uit de kliniek vergeleken met de 114 kinderen met CARA-klachten uit de steekproef.

Tabel 35.

Vergelijking van de CARA-klachten van de kinderen uit de Kliniek met de klachten van de kinderen uit de „steekproef”.

CARA subgroep:	Kliniek	Steekproef
I Minimale CARA	5	30
II Chronische Bronchitis	6	16
III Astma	33	44
IV Astma + Bronchitis	49	24
Totaal	93	114

In de groep uit de steekproef blijken 30 van de 114 kinderen slechts minimale klachten (dus uitsluitend een piepende ademhaling zonder duidelijke kortademigheid) te hebben.

Op de vraag, in hoeverre het mogelijk is de subjectieve aanwijzingen voor het bestaan van CARA te bevestigen door het aantonen van meer objectieve voor CARA kenmerkende afwijkingen (met behulp van hyperreactiviteitsonderzoek, spirometrie, allergie-huidtest en telling van eosinophiele leucocyten in het bloed) zal in het tweede gedeelte van deze paragraaf (B) verder worden ingegaan.

Zijn de grote verschillen tussen het percentage bij de steekproef gevonden klachten en de bestaande astma-statistieken, die een frequentie van ongeveer 1 % aangeven, te verklaren? Voor een belangrijk deel zullen de verschillen een gevolg zijn van de uiteenlopende formulering van de gestelde vragen.

Indien aan de ouders gevraagd wordt, zoals bij verschillende onderzoeken is gedaan: „heeft Uw kind astma of chronische bronchitis?“, zal het aantal bevestigende antwoorden veel minder groot zijn, dan wanneer gevraagd wordt naar het vóórkomen van bepaalde klachten, zoals: hoesten, opgeven, kortademigheid en piepende ademhaling. Het maakt verder verschil of men slechts die kinderen meetelt, die op het moment van het onderzoek klachten hebben, of ook diegenen, die vroeger wel, maar de laatste jaren voor het onderzoek géén klachten meer hadden. Niet steeds is uit de bestaande statistieken op te maken, of men met deze factor wel of geen rekening heeft gehouden.

Van grote betekenis zijn in de derde plaats de criteria, die men gebruikt om een bepaald antwoord als „positief“ of als „negatief“ te waarderen. DOELEMAN karakteriseert b.v. astma als een toestand van „recidiverende aanvallen van benauwdheid van expiratoir karakter“. Volgens de in dit proefschrift gebruikte klachtenindeling, voldoen aan deze voorwaarde die kinderen, die last hebben van: kortademigheid, al of niet gecombineerd met chronisch of recidiverend hoesten. Helemaal juist is deze vergelijking niet. Niet allé ouders zullen desgevraagd kortademigheid synoniem achten met „aanvallen van benauwdheid“.

Indien nu van de in tabel 34 weergegeven klachtengroepen slechts die meegeteld worden, waarin kortademigheid wordt aangetroffen, dan blijkt, dat toch nog 68 kinderen aan deze voorwaarde voldoen. (n.l. de combinaties 2, 5a, 7a, 11, 12, 14 en 15. Zie tabel 34). Deze 68 kinderen vormen nog 14,3 % van de gehele groep van 477. Houdt men nu ook nog rekening met het feit, dat van deze 68 kinderen er 39 behoren tot de klachtengroep I, zodat er reden is om aan te nemen, dat de klachten bij deze kinderen weinig ernstig en waarschijnlijk niet erg frequent zijn, dan blijven er 29 kinderen over (21 jongens en 8 meisjes). Deze vormen nog 6,1 % van de gehele onderzochte groep, hetgeen beduidend meer is dan de door verschillende onderzoekers meegedeelde 1 %, maar de verschillen zijn dan toch niet zo erg groot meer. Het is waarschijnlijk, dat de ouders van deze 6,1 % van de kinderen, desgevraagd zelf zullen verklaren, dat hun kinderen astma hebben, of gehad hebben. Dit cijfer komt ook dicht bij de door ORIE, FRANSSEN, ROWE, HITCHENS en GRANT gevonden astma-percentages onder verpleegsters en studenten. Het

is ook nauwelijks verklaarbaar, waarom onder deze categorieën zoveel vaker astma zou voorkomen dan onder de gehele bevolking.

ZUIDERWEG (1962) vond bij de analyse van zijn huispraktijk bij 224 van de 2979 ondervraagde patienten CARA-symptomen, d.i. 7,6 %. Voor de kinderen (0-10 jaar) in zijn praktijk waren de percentages: 7,7 % voor jongens en 4,8 % voor meisjes. Zijn criteria waren: chronisch of recidiverend hoesten, opgeven en kortademigheid (al of niet in aanvallen). Hij telde degenen, die aangaven slechts nu en dan last te hebben van een piepende ademhaling niet mee. (Dat zou bij de hier beschreven steekproef een verschil van 30 kinderen betekenen, zie tabel 35). Verder strekte zijn onderzoek zich uit over mensen van elke leeftijd. Het is zeer wel mogelijk, dat verschillende volwassenen zich niet meer herinneren, dat ze in hun kinderjaren last hebben gehad van kortademigheid. In de derde plaats betrof zijn onderzoek de inwoners van enkele dorpen, terwijl de steekproef betrekking had op stadskinderen. Misschien dat dit laatste de frequentie van de CARA-symptomen heeft beïnvloed. Waarschijnlijk zijn dan ook de verschillen tussen de cijfers van ZUIDERWEG en de in tabel 33 vermelde resultaten in werkelijkheid niet groot.

De door VAN DER WAL (1964) gevonden percentages bij mannen (een controle-groep, die vergeleken werd met een groep carcinoom-patienten) stemmen overeen met de resultaten van de steekproef bij schoolkinderen: 70 van de 250 mannen hadden een positieve CARA-anamnese d.i. 28 %. Het gebruikte vragenformulier kwam vrijwel overeen met het E.G.K.S. formulier. Zij vond bij oudere mannen dus 28 %; de ouders van de 237 jongens uit de steekproef gaven in 29,5 % bevestigende antwoorden. VAN DER WAL geeft op dat 20 van de 250 door haar ondervraagde mannen een positieve CARA-jeugdanamnese hadden (d.i. 8 %). Het is niet onwaarschijnlijk dat een deel van de mannen zich vroegere klachten niet meer herinnerde.

De in Groningen gevonden percentages stemmen ook overeen met de resultaten van verschillende „bronchitis” onderzoekers in Engeland (HIGGINS, CLIFTON, OGILVIE). Hun criteria zijn echter niet geheel gelijk aan die van het E.G.K.S. formulier, zodat uit deze gelijke cijfers niet zonder meer kan worden geconcludeerd, dat verschillen tussen de Britse en Nederlandse bevolking ten aanzien van de fre-



quentie van „chronische bronchitis” niet bestaan. Anderzijds zijn er tot nu toe ook geen doorslaggevende argumenten aangevoerd, waaruit de conclusie zou zijn te trekken, dat deze verschillen persé wel bestaan. Gecoördineerde onderzoeken in beide landen, aan de hand van een gestandaardiseerde vragenlijst, zoals het E.G.K.S.-formulier, zullen in dit opzicht zeer verhelderend kunnen zijn.

De zeer hoge frequentie van CARA-symptomen bij kinderen is ook anderen opgevallen. JACOBY (1964) voert een pleidooi voor de invoering van de term dysekpnoe (“a clinical condition of protracted and difficult expiration”) en merkt daarbij op, dat “dysekpnoe is now one of the major scourges of British children”.

OSWALD en FRY (1962) merken in hun boek: “Diseases of the Respiratory System” op: “Children with recurrent attacks of wheezing, form a special group and are best considered seperately”. “Acute wheezy chests are common, no fewer than 20 percent of all children suffering one or more attacks”.

## II. *Begintijdstip en verloop van de CARA-klachten*

De leeftijden, waarop de klachten bij de kinderen met een positieve CARA-anamnese voor het eerst door de ouders zijn opgemerkt, staan in tabel 36. Het blijkt, dat bij 90 kinderen de klachten reeds voor het 5e jaar zijn begonnen. In 11 gevallen was de vraag niet of onnauwkeurig beantwoord. Bij de 103 kinderen, waarvan het begintijdstip van de klachten bekend was, viel dit begin dus bij 90 kinderen, dat is 87,3 % vóór het vijfde jaar.

Tabel 36.  
Beginleeftijd van de CARA-klachten.

Leeftijd	Aantal	Percentage
in 1e levensjaar	38	33,3 %
in 2e levensjaar	27	23,7 %
in 3e levensjaar	16	14,0 %
in 4e levensjaar	9	7,9 %
4 jaar of ouder	13	11,4 %
onnauwkeurig	11	9,7 %
Totaal =	114	100 %

Dat de klachten in de grote meerderheid van de gevallen vóór het 5e jaar beginnen, wordt naar aanleiding van hun onderzoeken

over het vóórkomen van astma bij kinderen, ook gemeld door DOE-  
LEMAN (1957) en FULLER (1952).

Niet alle kinderen, waarvan de enquête een positieve CARA  
anamnese opleverde, hadden op het moment, dat de vragen werden  
gesteld nog klachten. Bij 102 van de 114 kinderen is de vraag be-  
antwoord wanneer ze voor het laatst last van hoesten, opgeven,  
dyspnoe of piepende ademhaling hebben gehad: 50 kinderen bleken  
het laatste jaar klachtenvrij te zijn geweest, (dat is 49 %). Van 33  
kinderen was het langer dan 3 jaar geleden, dat ze voor het laatst  
klachten hadden gehad (32,4 %).

Uit tabel 37 blijkt, dat het vooral de kinderen met de minder  
ernstige CARA-symptomen zijn, die klachtenvrij zijn geworden.  
Zowel voor de 1-jaars- als de 3-jaarsperiode zonder klachten, zijn  
de verschillen significant. ( $p < 0,005$ ). De oudste bij het onderzoek  
betrokken kinderen zijn 11 jaar. Daarom zijn uit deze getallen uiter-  
aard geen conclusies te trekken over een eventueel verdwijnen van  
de klachten tijdens de puberteit. Indien de enquête over 5 jaar nog  
eens zou kunnen worden herhaald, is de kans groot, dat over de  
relatie tussen de puberteit en het verloop van CARA-klachten meer  
met zekerheid kan worden opgemerkt. De nu gehouden enquête  
duidt er in elk geval op, dat, althans bij kinderen met weinig ern-  
stige klachten, reeds vóór de puberteit in een deel van de gevallen  
deze klachten kunnen verdwijnen.

Tabel 37.

De relatie tussen het tijdstip waarop de kinderen voor het laatst klachten  
hadden en de ernst van de klachten.

Tijdstip laatste klachten	Totaal	Kinderen met lichte klachten	Kinderen met ernstige klachten
> 3 jaar geleden	33	31	2
< 3 jaar geleden	69	43	26
Totaal	102	74	28
> 1 jaar geleden	50	45	5
< 1 jaar geleden	52	29	23
Totaal	102	74	28

Bij het verdwijnen der klachten was geen duidelijk verschil tus-  
sen de jongens en de meisjes te vinden: bij 10 van de 38 meisjes,  
waarvan het verloop der klachten bekend was, was het langer dan  
3 jaren geleden dat ze last hadden gehad d.i. 26,3 %. Voor de jon-

gens was deze verhouding: 22 van de 64 (d.i. 34,3 %). De verschillen tussen beide groepen zijn niet statistisch significant:  $p > 0,05$ .

Zullen de kinderen, waarbij CARA-symptomen werden gevonden en die dus 23,9 % van de gehele groep uitmaken, over een aantal jaren ook degenen zijn, die maken, dat bij volwassenen een overeenkomstig hoog percentage wordt aangetroffen?

Op deze zeer belangrijke vraag is thans nog niet het antwoord te geven.

Ook de door VAN DER WAL (1964) meegedeelde retrospectieve cijfers over de jeugdanamneses van 250 mannen kunnen in dit opzicht niet voldoende informatie geven.

Een "follow-up" over een aantal jaren, bij zo mogelijk een grotere groep dan hier is beschreven, zal daarvoor nodig zijn.

In het formulier was ook een vraag opgenomen over het vóórkomen van „niet-tuberculeuze ziekten van de luchtwegen”, waardoor de kinderen de school verzuimden, binnen moesten blijven of in bed lagen. De ouders werd verzocht aan te geven, hoe vaak dit gedurende de laatste 3 jaren was voorgekomen. Deze vraag werd ook gesteld aan de ouders van de kinderen, die geen CARA-klachten hadden. Aan de antwoorden mag niet al te veel waarde worden toegekend, omdat de herinnering aan vooral de weinig ernstige ziekten van de luchtwegen wel eens verdwenen zal zijn geweest.

Een overzicht van het vóórkomen van „niet tuberculeuze ziekten van de luchtwegen” staat in tabel 38.

Tabel 38.

- A. „Niet tuberculeuze ziekten van de luchtwegen” bij kinderen met en zonder CARA-klachten.  
B. „Niet tuberculeuze ziekten van de luchtwegen” bij kinderen met lichte en ernstige CARA-klachten.

	A		B	
	CARA-anamnese negatief	CARA-anamnese positief	lichte CARA-klachten	ernstige CARA-klachten
	363	114	82	32
Laatste 3 jaar minstens 1 x ziek geweest t.g.v. „niet tuberculeuze ziekten v. d. luchtwegen	20 = 5,5 %	48 = 42,1 %	26 = 31,7 %	22 = 68,8 %
3 x of vaker ziek geweest	0 = 0 %	25 = 21,9 %	9 = 11,0 %	16 = 50,0 %

Het verschil tussen de kinderen met een negatieve- en de kinderen met een positieve CARA-anamnese is groot en statistisch sterk significant ( $p < 0,005$ ).

Nogmaals zij er de aandacht op gevestigd, dat de betrouwbaarheid van deze cijfers niet al te hoog mag worden aangeslagen; de omschrijving „niet tuberculeuze ziekten van de luchtwegen” is bovendien vaag, maar toch wekken deze cijfers de indruk, dat het „ziek” zijn ten gevolge van aandoeningen van de luchtwegen vooral voorkomt binnen de groep kinderen met CARA-klachten.

Bij de overige kinderen komt dit „ziek” zijn, in de zin van bedrust moeten houden en schoolverzuimen, blijkbaar veel minder voor.

Uit tabel 38B blijkt, dat de kinderen met lichte CARA-klachten, zoals te verwachten was, ook minder vaak ziek zijn geweest dan de kinderen met ernstige klachten. Het verschil is significant:  $p < 0,001$ .

### *III. CARA-klachten en levensomstandigheden*

#### *1. CARA-klachten en het beroep van de vader.*

Om na te gaan of de „sociale welstand” invloed zou kunnen hebben op de presentie van CARA-klachten, werden de 477 bij de steekproef betrokken kinderen ingedeeld naar het al of niet aanwezig zijn van CARA-klachten en het beroep van de vader. Een groepering van verschillende beroepen is moeilijk. Indien de „sociale welstand” in het geding is, zou het best gevraagd kunnen worden naar het jaarinkomen van het gezin. Hiervan is, omdat gevreesd werd dat velen tegen een dergelijke vraag bezwaar zouden maken, afgezien. Er is daarom volstaan met een vraag naar de werkkring. De opgegeven beroepen zijn ingedeeld volgens hetzelfde schema, dat DOELEMAN (1957) voor zijn onderzoek bij schoolkinderen gebruikte. Deze indeling maakt onderscheid in 10 groepen:

1. intellectuelen (hogere ambtenaren, officieren, vrije beroepen)
2. nieuwe middenstand (lagere ambtenaren, kantoorpersoneel)
3. oude middenstand (zelfstandige winkeliers)
4. zelfstandige boeren
5. landarbeiders, veenarbeiders
6. lagere employé's (kellners, portiers, winkelpersoneel)

7. geoefende en geschoolde arbeiders
8. ongeschoolde arbeiders
9. paupers
10. onbekend, invaliden, werklozen.

De bezwaren, die tegen deze indeling zijn in te brengen, gelden voor vrijwel elk schema. Bij de hier beschreven steekproef werden uit de categorieën 4,5 en 9 geen representanten gevonden. Uit tabel 39 blijkt, dat alleen in groep 1 en groep 10 lagere percentages voor de kinderen met CARA-klachten werden gevonden. Deze groepen zijn echter te klein om tot conclusies te kunnen komen. Ze zijn bovendien elkaars uitersten.

Tabel 39.

Indeling van de kinderen met en zonder CARA-klachten naar het beroep van de vader.

Beroep v. d. vader (ind. Doeleman)	Totaal	CARA-klachten positief	CARA-klachten negatief
groep 1	34	6 (17,6 %)	28 (82,4 %)
„ 2	112	30 (26,7 %)	82 (73,3 %)
„ 3	115	24 (20,9 %)	91 (79,1 %)
„ 6	40	10 (25,0 %)	30 (75,0 %)
„ 7	121	31 (25,6 %)	90 (74,4 %)
„ 8	39	11 (28,2 %)	28 (71,8 %)
„ 10	16	2 (12,5 %)	14 (87,5 %)
	477	114 (23,9 %)	363 (76,1 %)

Een vergelijking van de groepen 1 t/m 3 en 6 t/m 10 toont, dat zo er al een invloed van de „sociale welstand” op de presentie van CARA-klachten is, deze toch gering is. (Tabel 40). Indien voor de berekening slechts die kinderen worden meegeteld, die ernstige CARA-klachten hebben (of gehad hebben) lijkt het niet uitgesloten te zijn, dat de groepen met de kleinste „sociale welstand” procentueel iets meer kinderen met ernstige CARA-klachten bevatten. Het verschil is echter niet significant ( $p > 0,05$ ).

Tabel 40.

Beroep v. d. vader (ind. Doeleman)	Totaal	CARA-klachten positief	Ernstige CARA-klachten
Groep 1 t/m 3	261	60 (23,0 %)	15 (5,7 %)
Groep 6 t/m 10	216	54 (25,0 %)	17 (7,9 %)
	477	114 (23,9 %)	32 (6,7 %)

## 2. CARA-klachten en woonwijk

De meeste woonwijken in Groningen dragen een duidelijk gemengd karakter. Grote arbeiderswijken zijn er niet. Wel zijn er verschillende buurten aan te wijzen, eigenlijk stukken van grotere stads-wijken, waar de bevolking voor het overgrote deel uit arbeiders-gezinnen bestaat. Helpman (het meest zuidelijke deel van de stad), omvat verhoudingsgewijs de meeste welgestelde gezinnen.

Het zou ten aanzien van de relatie tussen de „sociale welstand” en de presentie van CARA-klachten weinig zin hebben, de stad zonder meer naar zijn wijkgrenzen in te delen. Bovendien is het aantal kinderen, dat bij het onderzoek was betrokken eigenlijk te klein, om in dit opzicht resultaten te verwachten, die betrouwbare conclusies zouden toelaten.

Om toch een indruk te krijgen, of het woongebied enig verband heeft met de aanwezigheid van CARA-klachten, werden de kinderen, die in enkele gedeelten van de stad met verhoudingsgewijs het sterkst uitgesproken eigen karakter woonden, met elkaar vergeleken.

Deze stadsgedeelten zijn:

- I. Binnenstad (binnen de grachten)
- II. Helpman
- III. Enkele nieuwbouwwijken (a. Corpus den Hoorn, b. de Wijert, c. Laanhuizen)
- IV. Enkele arbeiderswijken (a. Meeuwerderwegwijk, b. de Hoogte, c. Oosterparkwijk).

Op het kaartje in figuur 23 staan deze stadsgedeelten omlindjnd aangegeven.

Tabel 41 toont de aantallen kinderen, die in deze gedeelten van de stad wonen, onderverdeeld naar het al of niet aanwezig zijn van CARA-klachten. De CARA-klachten zijn vervolgens weer gesplitst naar de ernst.

Tabel 41.

Verdeling van de kinderen met CARA-klachten over enkele woonwijken in Groningen.

Stadsgedeelte	Totaal	CARA- klachten positief	Lichte CARA- klachten	Ernstige CARA- klachten
Geheel Groningen	477	114 (23,9 %)	82 (17,2 %)	32 (6,7 %)
I Binnenstad	64	14 (21,9 %)	10 (15,6 %)	4 (6,3 %)
II Helpman	32	8 (25,0 %)	6 (18,7 %)	2 (6,3 %)
III Nieuwbouwwijken	53	17 (32,1 %)	15 (28,3 %)	2 (3,8 %)
IV Arbeiderswijken	68	13 (17,7 %)	8 (10,3 %)	5 (7,4 %)



De nieuwbouwwijken en de arbeiderswijken blijken het meest te verschillen van het totaalbeeld van de gehele stad. Deze verschillen zijn echter niet statistisch significant. In de arbeiderswijken lijkt het aantal kinderen met CARA-klachten iets kleiner te zijn, dan op grond van de cijfers voor de gehele stad zou mogen worden verwacht. De nieuwbouwwijken leverden juist een groter aantal en het percentage in deze gedeelten van de stad is het hoogst van allemaal. Het is niet onmogelijk, dat een opeenhoping van kinderen met CARA-symptomen in deze wijken ontstaat, doordat vele gezinnen juist vanwege de klachten van deze kinderen uit oudere stads gedeelten naar de nieuwe huizen, die zich zoveel beter laten „saneren” gaan verhuizen.

### *Conclusies*

1. De hoge frequentie van CARA-klachten bij een willekeurige groep schoolkinderen, toont aan, hoe groot het CARA-probleem ook in numeriek opzicht is. Van betekenis zal het zijn, na te gaan, of over een aantal jaren gerekend deze CARA-symptomen zich steeds binnen dezelfde 25 % van de bevolking presenteren, of dat er verschuivingen plaats vinden.
2. In deze groep kinderen met CARA-positieve-anamneses, zijn een naar verhouding groot aantal gevallen met geringe of lichte klachten: 71,9 % tegen 25,8 % bij de kliniekpatientjes.
3. Bij de kinderen uit de steekproef hadden de meesten een vroeg begin van de klachten: in 87,3 % vóór het 5e jaar, terwijl anderzijds 49 % van de kinderen het laatste jaar en 32,4 % de laatste 3 jaren geen klachten meer hadden.
4. Duidelijke invloed van de maatschappelijke status van het gezin op de frequentie waarin CARA-klachten bij kinderen voorkomen kon niet worden aangetoond.
5. De stadsgedeelten met oude en kleine huizen leveren geen hogere klachtenpercentages op dan de wijken waar ruimere en nieuwe woningen staan. Een eventuele relatie tussen de klachten en factoren zoals bodemgesteldheid, bouwwijze en kwaliteit van de woningen is niet verder nagegaan.



B. *Hyperreactiviteitsonderzoek bij enkele groepen Groninger schoolkinderen*

I. *De wijze van onderzoek*

Doordat bij de steekproef veel meer kinderen met een positieve persoonlijke CARA-anamnese werden gevonden dan was verwacht, werd besloten slechts een gedeelte van hen te onderzoeken.

Uit de 477 kinderen werden met behulp van de "Ten thousand randomly sorted diggits" van SNEDECOR (1959), 3 groepen van 20 kinderen gevormd:

1. 20 kinderen met een positieve CARA-anamnese. 2. 20 kinderen met een negatieve CARA-anamnese, maar met een positieve CARA-familie-anamnese. 3. 20 kinderen met een negatieve persoonlijke- en negatieve familie-anamnese.

De groep van 20 kinderen met een positieve CARA-anamnese omvat zowel kinderen, die op het moment van onderzoek nog klachten hadden, als kinderen, die sinds meer dan 3 jaren klachten-vrij waren. De kinderen, die geen klachten meer hadden zijn in het overzicht (tabel 42) met een \* aangegeven.

Verder bleken, zoals op grond van het totaalbeeld ook te verwachten was, 11 van de 15 kinderen, die recent nog CARA-klachten hadden, te behoren tot de groep met lichte klachten (I) en slechts 4 tot de groep met ernstige klachten (II). De verdeling van de 15 kinderen met recente klachten over de verschillende CARA-subgroepen was als volgt: minimale CARA-klachten: 3, bronchitis: 1, astma: 7 en astma + bronchitis: 4.

Na overleg met de huisartsen van de betrokken gezinnen, werden de ouders bezocht en werd hen gevraagd ook voor dit gedeelte van het onderzoek toestemming te verlenen.

In de Kinderkliniek en het Laboratorium voor Allergieonderzoek van de Interne Kliniek werden bij deze kinderen de verschillende onderzoeken verricht. Het laboratoriumpersoneel was niet ingelicht over het al of niet positief zijn van de anamnese. Evenals bij de in Hoofdstuk IV beschreven klinisch onderzochte patientjes werden de volgende bepalingen uitgevoerd:

1. Telling van de eosinophiele leucocyten in het bloed (niet nuchter)
2. Spirometrisch longfunctieonderzoek (VC en 1 Sec.W.).
3. Histamine-hyperreactiviteitsonderzoek (m.b.v. spirometrie).

4. Allergie huidtesten (met huisstof-, haren- en veren-, schimmels- en graspollenextract).

Het onderzoek gebeurde bij alle kinderen om  $\pm$  8.30 uur 's morgens.

De op blz. 49 t/m 52 voor de bepalingen weergegeven criteria werden gehandhaafd, met deze uitzondering, dat de bepaling van de eosinophiele cellen niet nuchter werd verricht. Wel werd het bloed voor de telling van de eo's afgenomen, alvorens aan de andere bepalingen werd begonnen.

## II. *De resultaten van het onderzoek*

De resultaten van het bij deze drie groepen kinderen verrichte onderzoek staan vermeld in de tabellen 42 t/m 44, achtereenvolgens voor 1. de kinderen met CARA-klachten (tabel 42), 2. de kinderen met negatieve persoonlijke, maar met positieve familie-anamnese (tabel 43) en 3. de kinderen met een negatieve persoonlijke en een negatieve familie-anamnese (tabel 44).

De criteria voor het al of niet positief zijn van de familie-anamnese worden besproken in Hoofdstuk VI.

Van elk onderzocht kind staan telkens in de verschillende kolommen vermeld: rangnummer, initialen, leeftijd, geslacht, ernst van de klachten (I of II), de CARA-subgroep (min. CARA, bronchitis, astma, astma + bronchitis), persoonlijke anamnese (hoesten, opgeven, kortademigheid, piepen en ziekten van de luchtwegen gedurende de laatste 3 jaren), familie-anamnese (criteria: het voorkomen van astma en bronchitis), Vitale Capaciteit in ml en in procenten van de i.v.m. leeftijd en lengte te verwachten Vitale Capaciteit, de 1-Seconde Waarde (uitgedrukt in procenten van de gevonden Vitale Capaciteit), de 1-Sec. Waarde (uitgedrukt in procenten van de op grond van de lengte en leeftijd verwachte Vitale Capaciteit), het aantal eosinophiele cellen in het bloed, het resultaat van de allergie-huidtest (gebruikte allergenen: huisstof (H), haren en veren (HV), schimmels (S) en graspollen (P) en de histaminedrempel: in de 1e kolom de concentratie, die een daling van de Vitale Capaciteit gaf van 10 % of meer, in de 2e kolom de concentratie, die een daling gaf van de 1-Seconde Waarde van 20 % of meer. Indien geen hyperreactiviteit kon worden aangetoond werd ingevuld: negatief.

Tabel 42.

CARA-anamnese positief (Personal history positive for CNSLD).

number	name	age in years	sex (j = boy, m = girl)	I = slight complaints II = serious complaints	classification of CNSLD symptoms	Personal history:	Personal history:	Vital Capacity (in ml.)	VC in % of normal VC	F.E.V. <sub>1</sub> in % of the VC	F.E.V. <sub>1</sub> in % of the normal VC	Blood eosinophils	Allergy skin test:	hairs and feathers	moulds	pollen (grass)	histamine threshold (lowering of VC > 10 %)	histamine threshold (lowering of F.E.V. <sub>1</sub> > 20 %)	number of positive objective CNSLD characteristics
nummer	naam	leeftijd in jaren	geslacht	ernst v. d. klachten	CARA sub-groep	Anamnese:	Anamnese:	Vitale Capaciteit (in ml.)	VC in % v. d. norm. VC	1-Sec. W. in % van de VC	1-Sec. W. in % v. d. norm. VC	Bloed eo's	Allergie huidtest:	haren en veren	schimmels	graspollen	histaminedrempel (daling VC > 10 %)	histamine drempel (daling 1-Sec.W. > 20%)	aantal positieve objectieve kenmerken
2	A.W.	8	B		*			1560 =	54 %	88 %	48 %	37 x 11					32	1/2	2
12	B.S.	10	B	II	A + Br			1500 =	80 %	92 %	73 %	8 x 11					32	32	1
35	F.S.	9	B		*			1790 =	93 %	72 %	67 %	0 x 11					32	neg.	2
45	H.K.	8	B	I	A			2100 =	113 %	87 %	98 %	3 x 11					neg.	neg.	0
66	G.D.	11	B		*			2100 =	73 %	85 %	82 %	16 x 11					neg.	neg.	0
86	R.K.	10	j					2260 =	98 %	84 %	62 %	22 x 11					neg.	neg.	1
87	J.B.	9	m	II	A + Br.			1730 =	95 %	66 %	63 %	37 x 11					32	8	3
89	F.D.	11	j	II	A + Br.			2460 =	96 %	69 %	66 %	48 x 11					16	16	4
90	K.J.	8	j	I	Min.			1980 =	92 %	92 %	85 %	17 x 11					neg.	neg.	0
95	J.B.	9	m	I	Br.			1540 =	79 %	83 %	66 %	22 x 11					32	32	1
126	J.S.	8	m	II	A + Br.			1600 =	88 %	82 %	72 %	29 x 11					4	neg.	1
168	H.S.	11	j	I	A			2460 =	87 %	72 %	63 %	32 x 11					neg.	4	3
185	M.H.	9	m	I	Min.			1540 =	82 %	82 %	67 %	5 x 11					32	32	1
232	L.G.	9	m		*			1700 =	90 %	65 %	59 %	12 x 11					neg.	4	2
252	R.D.	10	j	I	A			1720 =	80 %	93 %	74 %	38 x 11					8	4	3
258	W.B.	9	B	I	Min.			1900 =	88 %	93 %	81 %	49 x 11					32	neg.	2
268	R.M.	9	B	I	A			2050 =	106 %	63 %	67 %	22 x 11					16	32	2
283	G.T.	9	B	I	A			2630 =	96 %	83 %	80 %	14 x 11					32	32	2
307	C.V.	8	B	I	A			1980 =	86 %	86 %	74 %	43 x 11					16	16	3
310	H.S.	10	B	I	A			2220 =	90 %	85 %	76 %	15 x 11					neg.	neg.	0

number	name	age in years	sex (j = boy, m = girl)	Personal history:	cough	expectoration	dyspnoea	wheezing	illness of the resp. tract.	family history	Vital Capacity (in ml.)	VC in % of normal VC	F.E.V. <sub>1</sub> in % of the VC	F.E.V. <sub>1</sub> in % of the normal VC	Blood eosinophils	Allergy skin test:	housedust	hairs and feathers	moulds	pollen (grass)	histamine threshold (lowering of VC > 10 %)	histamine threshold (lowering of F.E.V. <sub>1</sub> > 20 %)	number of positive objective CNSLD characteristics
number	naam	leeftijd in jaren	geslacht	Anamnese:	hoest	opgeven	kortademigheid	piepen	ziekten v. d. luchtwegen	familie anamnese	Vitale Capaciteit (in ml.)	VC in % v. d. norm. VC	1-Sec. W. in % van de VC	1-Sec. W. in % v. d. norm. VC	Bloed eo's	Allergie huidtest:	huisstof	haren en veren	schimmels	graspollen	histaminedrempel (daling VC > 10 %)	histamine drempel (daling 1-Sec.W. > 20%)	aantal positieve objectieve kenmerken
113	L.S.	9	j	—	—	—	—	—	—	+	1600	105 %	86 %	90 %	38 x 11	—	+	—	—	—	neg.	neg.	2
124	M.d.V.	10	j	—	—	—	—	—	—	+	2080	97 %	75 %	73 %	24 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	0
146	Z.d.H.	8	j	—	—	—	—	—	—	+	2080	104 %	90 %	94 %	20 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	0
153	F.R.	9	j	—	—	—	—	—	—	+	2500	97 %	80 %	78 %	15 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	0
162	A.B.	10	m	—	—	—	—	—	—	+	2050	85 %	85 %	72 %	32 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	1
166	A.H.	8	m	—	—	—	—	—	—	+	1590	94 %	82 %	77 %	6 x 11	—	—	+	—	—	16	neg.	2
183	E.D.	16	j	—	—	—	—	—	+	—	1830	98 %	89 %	88 %	44 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	2
195	J.B.	9	j	—	—	—	—	—	—	+	2400	106 %	84 %	89 %	18 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	0
145	S.B.	9	m	—	—	—	—	—	—	+	1860	95 %	71 %	67 %	19 x 11	—	—	—	—	—	16	32	2
206	T.K.	11	j	—	—	—	—	—	—	+	1960	88 %	84 %	74 %	93 x 11	—	—	—	—	—	8	16	2
247	J.J.	9	m	—	—	—	—	—	—	+	1700	99 %	95 %	94 %	41 x 11	—	—	+	—	—	neg.	neg.	2
256	J.H.	9	j	—	—	—	—	—	—	+	1430	77 %	79 %	61 %	31 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	0
269	P.K.	11	m	—	—	—	—	—	—	+	2760	78 %	79 %	62 %	35 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	1
286	M.S.	8	j	—	—	—	—	—	—	+	1900	105 %	81 %	86 %	50 x 11	—	+	—	—	—	4	8	3
287	H.H.	8	m	—	—	—	—	—	—	+	1640	97 %	85 %	82 %	10 x 11	—	—	—	—	—	32	32	1
315	J.G.	9	m	—	—	—	—	—	+	—	2100	96 %	74 %	72 %	16 x 11	—	—	—	—	—	16	16	2
321	H.H.	9	m	—	—	—	—	—	—	+	1940	100 %	77 %	77 %	75 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	1
332	I.P.	11	m	—	—	—	—	—	—	+	1890	94 %	90 %	85 %	21 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	0
357	G.H.	8	m	—	—	—	—	—	—	+	1400	88 %	78 %	68 %	30 x 11	—	—	—	—	—	32	32	1
410	M.W.	8	j	—	—	—	—	—	—	+	1800	84 %	76 %	64 %	40 x 11	—	—	—	—	—	neg.	neg.	1

Tabel 44.

Geen CARA (CNSLD), Familie-anamnese negatief (Personal and family history negative).

number	name	age in years	sex (j = boy, m = girl)	Personal history:	cough	expectoration	dyspnoea	wheezing	illness of the resp. tract.	family history	Vital Capacity (in ml.)	VC in % of normal VC	F.E.V <sub>1</sub> in % of the VC	F.E.V <sub>1</sub> in % of the normal VC	Blood eosinophils	Allergy skin test: house dust	hairs and feathers	moulds	pollen (grass)	histamine threshold (lowering of VC > 10 %)	histamine threshold (lowering of F.E.V <sub>1</sub> > 20 %)	number of positive objective CNSLD characteristics
number	naam	leeftijd in jaren	geslacht	Anamnese:	hoesten	opgeven	kortademigheid	piepen	ziekten v. d. luchtwegen	familie anamnese	Vitale Capaciteit (in ml.)	VC in % v. d. norm. VC	1-Sec. W. in % van de VC	1-Sec. W. in % v. d. norm. VC	Bloed eo's	Allergie huidtest: huisstof	haren en veren	schimmels	graspollen	histaminedrempel (daling VC > 10 %)	histamine drempel (daling 1-Sec.W. > 20%)	aantal positieve objectieve kenmerken
6	H.L.	12	♂	—	—	—	—	—	—	—	2650	84 %	72 %	61 %	18 x 11	—	—	—	—	neg.	16	2
27	B.v.d.T.	10	♂	—	—	—	—	—	—	—	2600	98 %	78 %	76 %	22 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
85	A.W.	10	♂	—	—	—	—	—	—	—	2300	75 %	85 %	63 %	21 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
188	L.v.d.Z.	8	♂	—	—	—	—	—	—	—	2050	94 %	83 %	78 %	25 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
216	M.S.	9	♂	—	—	—	—	—	—	—	1960	103 %	86 %	88 %	14 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
224	J.S.	9	♂	—	—	—	—	—	—	—	1280	72 %	86 %	61 %	73 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	1
228	A.U.	9	♂	—	—	—	—	—	—	—	1890	79 %	84 %	66 %	17 x 11	+	+	—	—	16	16	1
242	J.H.	11	♂	—	—	—	—	—	—	—	2080	96 %	91 %	87 %	12 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
260	F.S.	10	♂	—	—	—	—	—	—	—	2110	93 %	90 %	84 %	30 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
262	I.-L.	9	♂	—	—	—	—	—	—	—	1970	105 %	86 %	90 %	11 x 11	—	—	—	—	32	32	1
276	E.D.	9	♂	—	—	—	—	—	—	—	2040	99 %	88 %	87 %	17 x 11	—	—	+	—	neg.	neg.	0
293	J.D.	8	♂	—	—	—	—	—	+	—	1720	95 %	76 %	71 %	11 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
299	G.v.d.B.	10	♂	—	—	—	—	—	—	—	2300	75 %	87 %	68 %	13 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
312	J.B.	8	♂	—	—	—	—	—	—	—	2510	101 %	76 %	77 %	9 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
336	G.K.	11	♂	—	—	—	—	—	—	—	2710	88 %	87 %	77 %	101 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	1
360	P.S.	11	♂	—	—	—	—	—	—	—	3170	101 %	95 %	103 %	12 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
376	E.S.	10	♂	—	—	—	—	—	—	—	2740	107 %	86 %	92 %	29 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
378	W.v.D.	8	♂	—	—	—	—	—	—	—	1740	97 %	80 %	80 %	31 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
385	J.Z.	9	♂	—	—	—	—	—	—	—	1980	86 %	91 %	78 %	27 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0
390	B.B.	10	♂	—	—	—	—	—	—	—	1960	102 %	96 %	97 %	17 x 11	—	—	—	—	neg.	neg.	0

De laatste kolom geeft weer, hoeveel objectieve „CARA-kenmerken” bij elk van de kinderen positief bleken te zijn. Als objectieve „CARA-kenmerken” werden beschouwd:

1. een gestoorde longfunctie: een 1-Seconde Waarde  $< 75\%$  van de gevonden Vitale Capaciteit.
2. een verhoogd aantal eosinophiele cellen in het bloed.
3. één of meer positieve huidreacties na intracutane injectie van bovengenoemde allergenen.
4. een histaminedrempel van 32 mg/ml of lager.

### III. *Bespreking van de resultaten van het onderzoek*

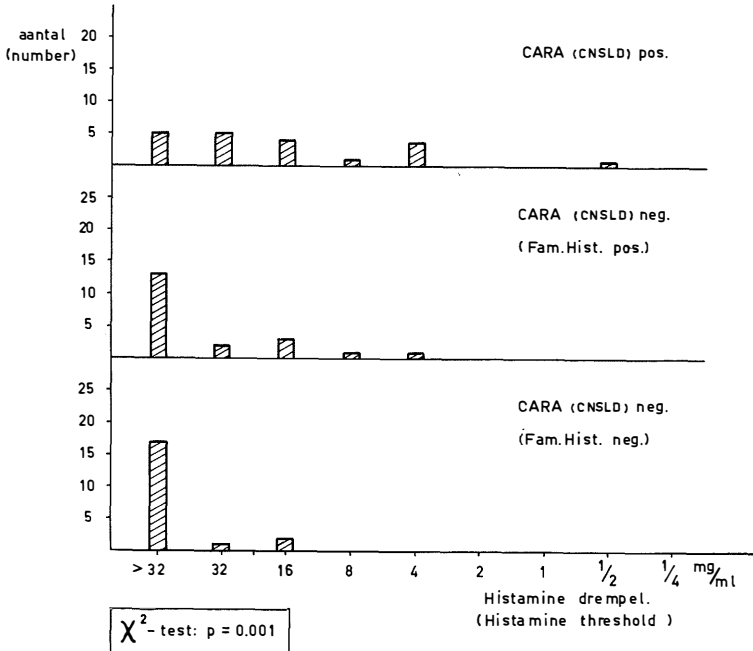
In de figuren 24 t/m 29 zijn, op dezelfde wijze als dat in de figuren 17 t/m 22 voor de in de Kliniek opgenomen kinderen is gedaan, in diagramvorm de verkregen uitkomsten bij de 3 groepen kinderen uit de steekproef met elkaar vergeleken.

#### 1. *Bronchiale hyperreactiviteit bij de 3 groepen kinderen uit de steekproef*

Figuur 24 geeft een overzicht van het onderzoek naar de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit. Bij 15 van de 20 kinderen met een positieve CARA-anamnese werd een histaminedrempel van 32 mg/ml of kleiner gevonden. Voor de controle-groepen was dit het geval bij 7 van de 20 kinderen die zelf klachtenvrij waren, maar wel een positieve familie-anamnese hadden, terwijl bij 3 van de 20 kinderen met een negatieve persoonlijke- en negatieve familie-anamnese een verlaagde histamine-drempel gevonden werd. Deze verschillen zijn significant:  $p = 0,001$ . De kinderen zonder klachten, maar met een positieve familie-anamnese nemen dus een tussenpositie in.

Het lijkt, alsof de kans op aantoonbaar zijn van bronchiale hyperreactiviteit bij kinderen met een positieve familie-anamnese groter is dan bij kinderen met een negatieve familie-anamnese. De aantallen onderzochte kinderen en de gevonden verschillen zijn echter te klein om in dit opzicht duidelijke conclusies te trekken. De andere in dit hoofdstuk genoemde CARA-kenmerken (eosinophilie, positieve huidtesten, gestoorde longfunctie) komen overigens met uitzondering van stoornissen in de Vitale Capaciteit

Fig. 24



Hyperreactiviteit bij de kinderen uit de steekproef.  
Hyperreactivity in the children from the random sample.

ook steeds vaker voor bij de controle kinderen met een positieve familie-anamnese, dan bij de controle kinderen met een negatieve familie-anamnese.

Dit geldt zowel voor de in de Kliniek opgenomen patientjes, als voor de kinderen die via de steekproef uit de bevolking werden onderzocht. Hoewel het verschil dus zeer constant aanwezig is, zijn per kenmerk berekend de verschillen geen enkele keer statistisch significant (zie fig. 17 t/m 22 en 24 t/ 29). Indien erfelijke factoren bij CARA inderdaad van betekenis zijn, is een grotere frequentie van CARA-kenmerken bij familieleden van CARA-patienten dan bij personen met een negatieve familie-anamnese, wel verklaarbaar.

DUHAU (1955) vond bij kinderen, die zelf geen klachten hadden, maar waarvan tenminste één van de ouders astma had, in 48 % van de gevallen bronchiale hyperreactiviteit. Bij de 20 uit de „steekproef” onderzochte schoolkinderen met een positieve familie-anam-

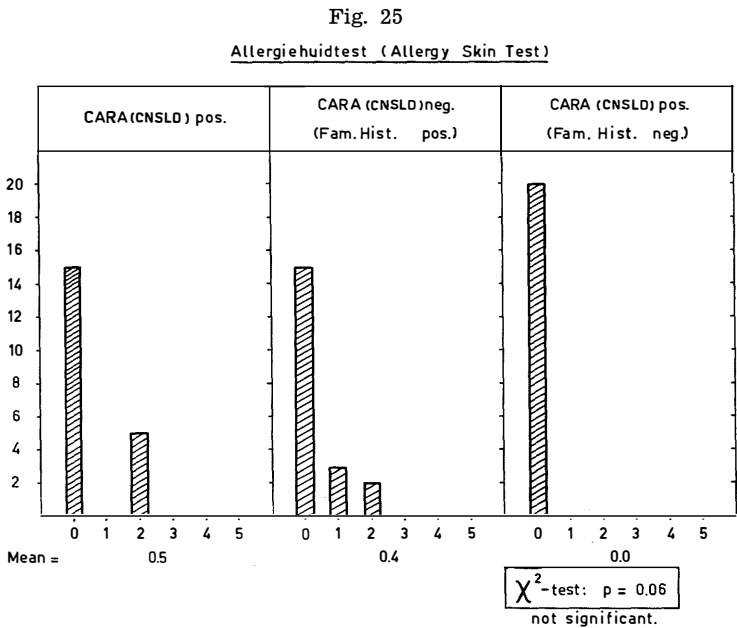
nese werd in 35 % van de gevallen een te lage histaminedrempel gevonden. Hoewel beide groepen kinderen niet helemaal vergelijkbaar zijn, liggen de percentages niet ver uitéén.

2. Allergieonderzoek bij de 3 groepen kinderen uit de steekproef

Evenals in hoofdstuk IV zijn ook hier bloedeosinophilie en positieve huidreacties na inspuiting van allergeen-extracten als aanwijzingen voor het bestaan van allergie beschouwd.

a. De allergiehuidtesten (fig. 25). Zowel bij de kinderen met CARA-klachten als bij de 20 controle-kinderen met een positieve familie-anamnese waren er 5, die positief reageerden op één of meer van de vier gebruikte extracten. De 20 controle-kinderen met een negatieve familie-anamnese waren allen negatief. Het verschil tussen beide groepen controle-kinderen is net niet significant. ( $p = 0,06$ ).

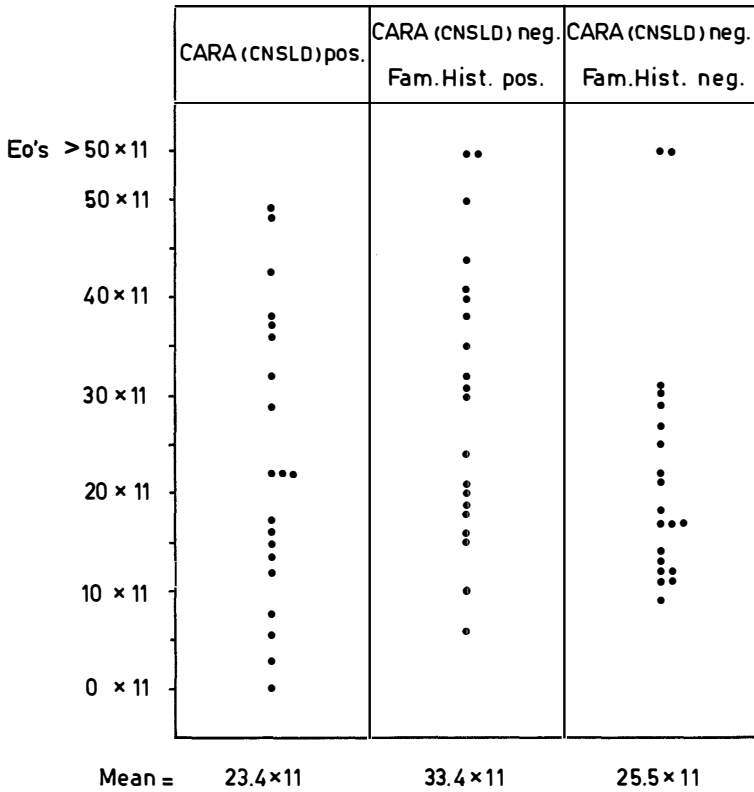
Dat positieve huidreacties bij personen zonder CARA voorkomen is bekend. (TEN CATE, 1954, SCHWARZ, 1952, HILL, 1940). Deze



Allergiehuidtest bij de kinderen uit de steekproef.  
 Skin test for allergy in the children from the random sample.



Fig. 26

Eosinophil leucocytes in blood

Var. analyse:  $F(2/47) = 1.565$ , not significant.

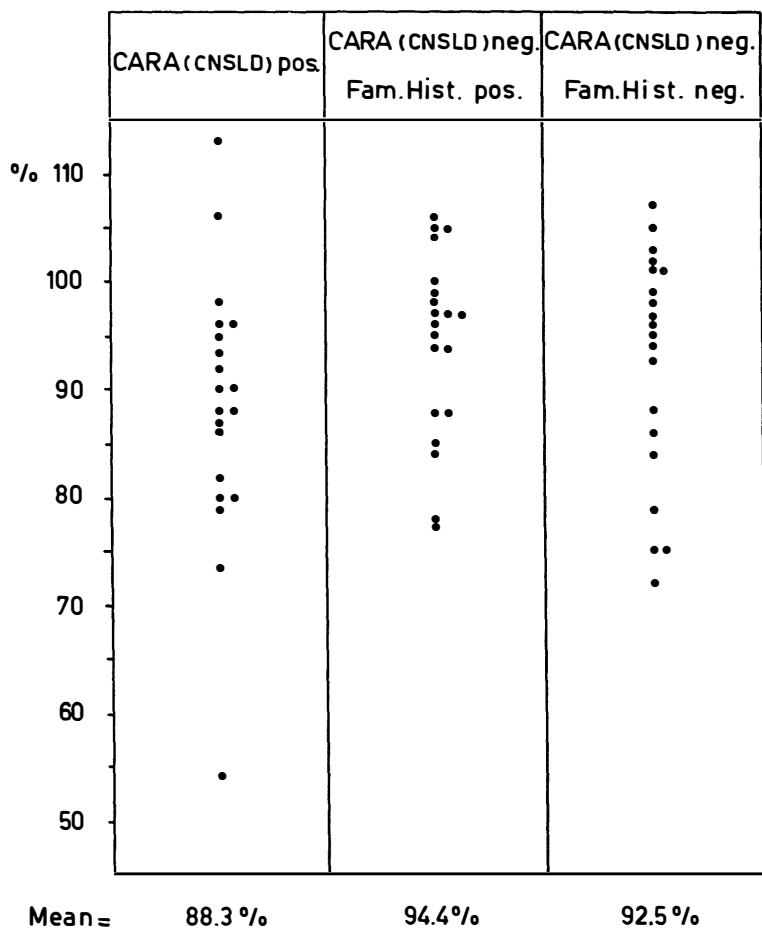
Eosinophile leucocyten in het bloed bij de kinderen uit de steekproef.  
Eosinophil leucocytes in blood in the children from the random sample.

auteurs vermelden echter geen vergelijking tussen personen met CARA (astma)-patienten in de familie en personen uit CARA-negatieve families.

b. *De eosinophile cellen in het bloed.* (fig. 26). Evenmin als bij de allergie huidtesten, was er bij vergelijking van de gemiddelden van de bij de 3 groepen kinderen gevonden aantallen eosinophile cellen in het bloed een significant verschil aan te tonen.

Fig. 27

Vit.cap. in % of the normal Vit.cap.



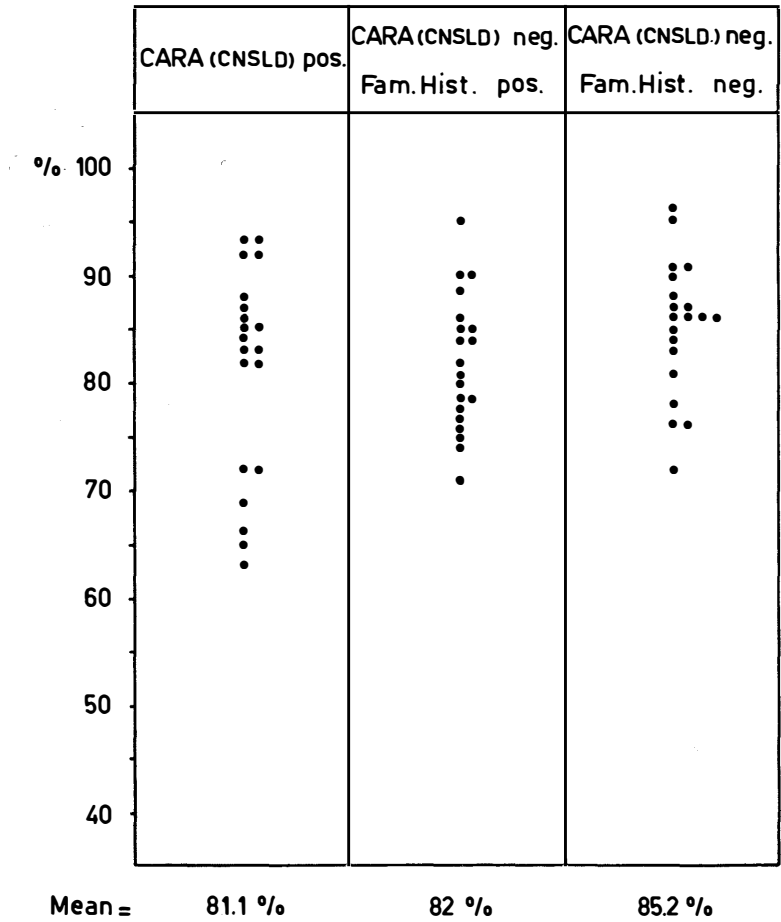
Var. analyse:  $F(2/47) = 1.395$ , not significant.

Vitale Capaciteit in % van de normale VC bij de kinderen uit de steekproef.

Vital Capacity in % of the normal VC in the children from the random sample.

Fig. 28

F.E.V<sub>1</sub> (1sec.w.) in % of the Vit.cap.

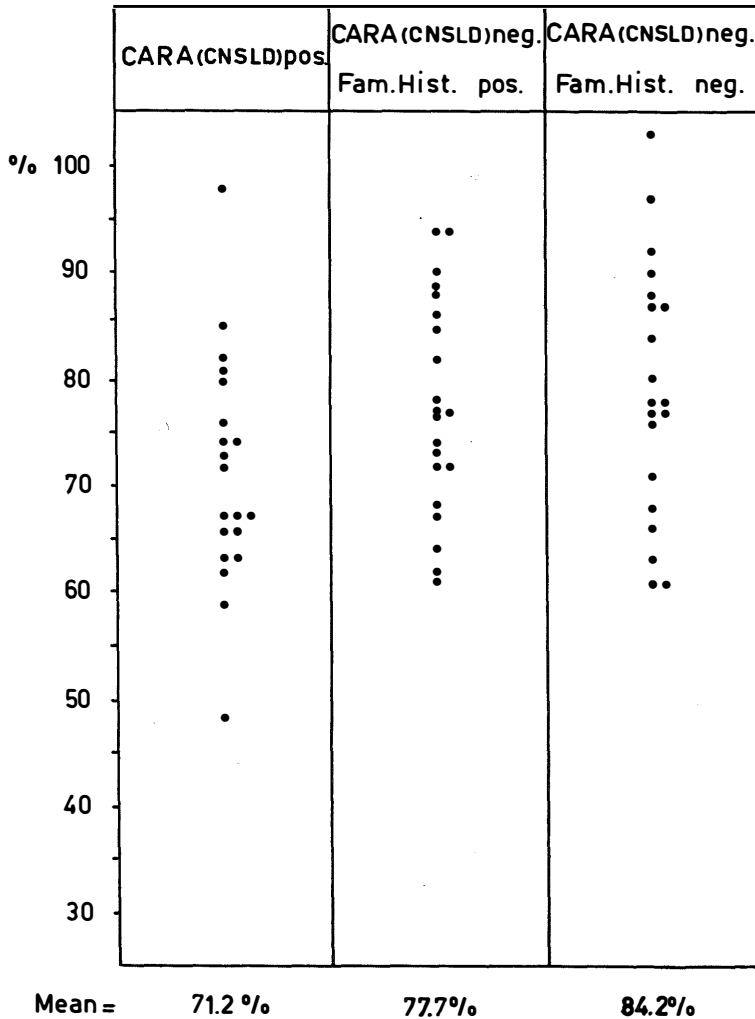


Var. analyse:  $F(2/47) = 1.395$ , not significant.

1-Seconde Waarde in % van de Vit. Cap. bij de kinderen uit de steekproef.  
Forced Expiratory Volume (1 Sec.) in % of the VC in the children from the random sample.

Fig. 29

F.E.V<sub>1</sub> (1sec.w.) in % of the expected Vit.cap.



Var. analyse:  $F(2/47) = 2.434$ , not significant.

1-Seconde Waarde in % van de verwachte Vit. Cap. bij de kinderen uit de steekproef.

Forced Expiratory Volume (1 Sec.) in % of the expected VC in the children from the random sample.

Onderzoek met behulp van variantie-analyse gaf het volgende resultaat:  $F(2/_{47}) = 1,565$ , niet significant. Wel zijn er in de groep controlekinderen met positieve familie-anamnese, ondanks het feit dat de gemiddelden van de groepen niet significant verschillen, weer meer kinderen met een verhoogd aantal bloedeo's dan bij de controlekinderen met een negatieve familie-anamnese. (resp. 9 van de 20 tegenover 2 van de 20). Ook VEENING (1960) vond bij familieleden van astma-patienten vaker eosinophilie dan bij controle-personen met een negatieve familie-anamnese.

### 3. *Het longfunctieonderzoek bij de 3 groepen kinderen uit de steekproef*

Vergelijking van de resultaten van het longfunctieonderzoek bij de 3 groepen kinderen verricht, levert bij gebruik van de parameters: Vitale Capaciteit, 1-Seconde Waarde in % van de gevonden Vitale Capaciteit en 1-Seconde Waarde in % van de op grond van leeftijd en lengte te verwachten Vitale Capaciteit geen significante verschillen tussen de gevonden gemiddelden op: De uitkomsten van de statistische bewerking met behulp van variantie-analyse waren: 1. voor de Vit. Cap.:  $F(2/_{47}) = 1,395$ , niet significant. 2. voor de 1-Sec. W. in % van de VC:  $F(2/_{47}) = 1,395$ , niet significant en 3. voor de 1-Sec. W. in % van de verwachte VC:  $F(2/_{47}) = 2,434$ , niet significant. (Fig. 27 t/m 29).

Wel blijken er, indien als criteria voor het gestoord zijn van de longfunctie worden gehanteerd: a. een Vitale Capaciteit  $< 90\%$  van de normale VC en b. een 1-Sec. Waarde  $< 75\%$  van de gevonden VC, in de groep met CARA-klachten meer kinderen met een gestoorde longfunctie te zijn dan in de beide controle-groepen. De aantallen zijn weergegeven in tabel 45.

Dat bij 14 van de 40 controle-kinderen een onvoldoende long-

Tabel 45.

Resultaten spirometrisch longfunctie onderzoek bij de drie groepen kinderen uit de steekproef.

	CARA +	CARA — Fam. +	CARA — Fam. —
VC $< 90\%$ van de norm	10	6	7
1-Sec. W. $< 75\%$ van de VC	6	2	1
VC en/of 1-Sec. W. gestoord	14	8	6

functie zou bestaan, is vreemd. Deze cijfers, evenals trouwens het bij alle 3 groepen duidelijk onder de 100 % blijvende gemiddelde voor de VC (zie fig. 27) doen vermoeden, dat de door TAMMELING (1961) aangegeven normaalwaarden voor de groep 8-12 jarigen wellicht wat aan de hoge kant liggen. Slechts bij 3 van de 40 controle-kinderen werd een 1-Sec. W. gevonden, die kleiner was dan 75 % van de VC.

De tegen de puberteit optredende groeispurt, waardoor de totale lichamelijke ontwikkeling tijdelijk als het ware kan achter blijven bij de lengtegroei, zal waarschijnlijk ook van betekenis zijn voor de bij sommige kinderen te laag gevonden VC.

#### 4. *Discussie*

Uit de voorgaande bespreking van de resultaten van het bij de 3 groepen kinderen uit de steekproef verrichte onderzoek blijkt, dat indien elk onderzocht criterium apart wordt nagegaan, er slechts ten opzichte van de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit een significant verschil bestaat tussen de CARA-groep en de controle-groepen. Voor zover het tekenen van allergie (huidtesten + eo's) en de gemiddelde waarden van het longfunctieonderzoek betreft, zijn er tussen de 3 groepen geen duidelijke verschillen.

Achteraf is dit enigszins teleurstellende ontbreken van een duidelijke „demarcatie” van de CARA-groep t.o.v. de controle-groep, wel te verklaren.

De volgende factoren kunnen een rol gespeeld hebben:

- a. Bij de samenstelling van de CARA-groep is uitsluitend gelet op het al of niet positief zijn van de anamnese. Het bleek, dat door deze wijze van samenstellen, van de groep van 20 kinderen met een positieve CARA-anamnese er 5 waren, die reeds langer dan 3 jaren geen klachten meer hadden en dat van de overblijvende 15 kinderen er 11 klachten hadden, die als „licht” moesten worden gekwalificeerd. Twee van die 11 kinderen hadden slechts minimale klachten.
- b. Bij de kinderen uit de steekproef werden in tegenstelling tot de kinderen, die in de kliniek waren opgenomen, de eosinophile cellen in het bloed niet nuchter bepaald.
- c. De kinderen werden onderzocht zonder dat aan de hand van b.v. sputumonderzoek een bronchusinfectie zo goed mogelijk was uitgesloten. Het is mogelijk, dat bij enkele kinderen wel een

infectie bestond, of b.v. juist achter de rug was, waardoor in plaats van een te hoog aantal eosinofielen juist een gering aantal gevonden werd (zie no. 12, 35, 45 en 185 in tabel 42).

Factor a. is vooral van betekenis voor de resultaten van het longfunctieonderzoek. De factoren b. en c. kunnen de manifestatie van eosinophilie hebben verminderd.

Het is de vraag, of elk van de hier gebruikte criteria op zichzelf discriminerend zou blijken te zijn, indien een grotere willekeurige groep kinderen met CARA-klachten bij het onderzoek was betrokken. Het verschil zou mogelijk wel duidelijker zijn geweest indien een aantal kinderen met CARA-klachten was onderzocht, dat groot genoeg zou zijn om te worden onderverdeeld naar de ernst van de klachten. De in de kliniek onderzochte kinderen, die gemiddeld meer ernstige klachten hadden, onderscheidden zich met uitzondering voor wat betreft de Vitale Capaciteit, immers wel ten opzichte van de met hen vergeleken controle-kinderen: Toepassing van variantie-analyse op de resultaten van het onderzoek bij de klinisch onderzochte kinderen toonde significante verschillen aan t.o.v. eosinophilie en 1-Seconde Waarde; terwijl met de  $\chi^2$  test significante verschillen werden gevonden t.o.v. de bronchiale hyperreactiviteit en de allergie-huidtesten (zie fig. 17 t/m 22).

Het verschil tussen de groep CARA-kinderen en de beide controle-groepen uit de steekproef wordt wel duidelijker, indien de groepen met elkaar worden vergeleken aan de hand van een aantal op blz. 117 gedefinieerde objectieve criteria (gestoorde longfunctie, eosinophilie, positieve huidtest en verlaagde histaminedrempel) *dat per kind* aanwezig is. In tabel 48 (blz. 131) staat een overzicht van de aantallen per kind gevonden kenmerken. Het verschil tussen de CARA-groep en de beide controle-groepen samen is dan duidelijk significant ( $\chi^2$  test,  $p < 0,01$ ), indien de groepen worden gesplitst naar het aantal kinderen, dat per groep minstens 2 kenmerken positief heeft. Tussen de 20 CARA-kinderen en de 20 kinderen zonder klachten, maar met positieve familie-anamnese, is een dergelijk verschil echter niet aan te tonen; zelfs indien de aanwezigheid van 3 of meer criteria als voorwaarde wordt genomen is het verschil nog niet significant:  $\chi^2$ : 3,1,  $p > 0,05$ .

## 5. Conclusies

De geringe grootte van de groepen kinderen, die uit de steekproef werden onderzocht, maant tot voorzichtigheid bij de beoordeling van de resultaten. De volgende tendensen lijken echter toch wel aanwezig te zijn:

1. Bronchiale hyperreactiviteit wordt bij een willekeurige groep kinderen met CARA-klachten vaker gevonden dan aanwijzingen voor allergie of stoornissen van de (spirometrisch bepaalde) longfunctie.
2. Het ontbreken van significante verschillen voor wat betreft aanwijzingen voor allergie en longfunctiestoornissen tussen de 3 onderzochte groepen is waarschijnlijk het gevolg van het hoge percentage kinderen met geringe klachten in de CARA-groep.
3. Indien niet de gemiddelde waarde van een bepaalde parameter in aanmerking wordt genomen, maar het aantal kinderen, dat per groep aan de hand van de op blz. 117 genoemde criteria, een bepaald kenmerk positief heeft, dan is met uitzondering voor wat betreft eosinophilie, in de CARA-groep het aantal kinderen met dat kenmerk steeds groter dan in de controle-groep met positieve familie-anamnese en in deze groep weer groter dan in de controle-groep met negatieve familie-anamnese. (Alleen bij de allergie huidtest is er tussen de CARA-kinderen en de controle-groep met positieve familie-anamnese geen verschil). Zie tabel 46.

Tabel 46.

Overzicht van de aantallen per groep gevonden CARA-kenmerken:

	CARA +	CARA — Fam. +	CARA — Fam. —
Totaal	20	20	20
Hyperreactiviteit pos.	15	7	3
Allergie huidtest pos.	5	5	0
Eo's verhoogd	7	9	2
Longfunctie gestoord (1-Sec. W. < 75 %)	6	2	1

### C. *Vergelijking van de resultaten van het onderzoek bij de in de kliniek opgenomen CARA-patientjes met de resultaten van het bij de kinderen van de steekproef uit de bevolking verrichte onderzoek*

De steekproef werd verricht, om een zo goed mogelijke waardering van de gegevens, die het klinisch onderzoek had opgeleverd, mogelijk



Tabel 47.  
Vergelijking CARA-patientjes uit de Kliniek en uit de steekproef

	Groep uit de Kliniek			Groep uit de steekproef			Methode	Resultaat	Signi- fican- tie
	Aantal kin- deren	pos.	neg.	Aantal kin- deren	pos.	neg.			
Bronchiale hyperreactiviteit	44	38	6	20	15	5	$\chi^2$ -test	$p > 0,05$	—
Allergie huidtesten	44	31	13	20	5	15	„	$p = 0,005$	+
Eosinophiele leucocyten in het bloed	44	gem. 682/mm <sup>3</sup>		20	gem. 264/mm <sup>3</sup>		variantie analyse	$F(1/62) = 29,9$	+
VC in % van de norm VC	43	gem. 92,3 %		20	gem. 88,3 %		„ „	$F(1/61) = 2,13$	—
1-Sec. Waarde in % v. d. VC	42	gem. 66,7 %		20	gem. 81,1 %		„ „	$F(1/60) = 16,071$	+
1-Sec. W. in % v. d. norm. VC	42	gem. 62,1 %		20	gem. 71,2 %		„ „	$F(1/60) = 4,71$	+

te maken. Op blz. 100 (zie ook tabel 18 en 34) werd reeds aangetoond, dat de in de kliniek opgenomen CARA-patientjes gemiddeld ernstiger klachten hadden, dan de kinderen uit het bevolkingsonderzoek met een positieve CARA-anamnese. Dit was uiteraard te verwachten.

Voor de verdere vergelijking van de bij beide groepen verkregen resultaten zijn van de in de Kinderkliniek opgenomen kinderen slechts de 8 t/m 12 jarigen meegerekend, omdat de kinderen van de steekproef van dezelfde leeftijd waren. In tabel 47 staat een overzicht van de resultaten van deze vergelijking. Tussen beide groepen bestaan geen significante verschillen voor wat betreft bronchiale hyperreactiviteit en Vitale Capaciteit. Positieve allergie huidtesten zijn bij de kinderen uit de kliniek vaker aanwezig dan bij de kinderen uit de steekproef, terwijl ook het gemiddelde van het aantal eosinophiele leucocyten bij de kliniekgroep significant hoger is. De stoornis van de expiratiesnelheid is eveneens het sterkst uitgesproken bij de CARA-patientjes uit de kliniek. Uitgedrukt in procenten van de gevonden Vitale Capaciteit is het verschil sterk significant; uitgedrukt in procenten van de normale Vitale Capaciteit is het verschil minder sterk uitgesproken, doch nog wel significant.

Voor de verklaring van de verschillen tussen beide categorieën kinderen zijn waarschijnlijk dezelfde factoren van betekenis als reeds werden genoemd bij de bespreking van het geringe onderlinge verschil tussen de 3 groepen kinderen uit de steekproef: a. de steekproef bevat overwegend kinderen met geringe klachten. b. de eo's werden niet nuchter bepaald. c. het bestaan van een bronchusinfectie was niet met zekerheid uitgesloten.

Het feit, dat van de gebruikte objectieve criteria de histamine-drempelwaardebepaling bij de CARA-groep uit de steekproef het vaakst positief was, zou wel eens kunnen betekenen, dat dit criterium het duidelijkst discriminerend is. Er zullen echter grotere groepen kinderen moeten worden onderzocht voordat hierover met meer zekerheid een uitspraak kan worden gedaan.

Uit het grote verschil in aanwijzingen voor allergie en daaruit voortvloeiende eosinophilie tussen de patientjes in de kliniek en de kinderen uit de steekproef zou men kunnen afleiden, dat allergie voor de totale groep (alle kinderen met CARA-klachten) slechts in een deel van de gevallen een meetbare factor van betekenis is: Bij

37 van de 44 kinderen uit de kliniek waren tenminste òf een verhoogd aantal eo's aanwezig en/of één of meer positieve allergie huidreacties aan te tonen. Bij de groep uit de steekproef was dit slechts het geval bij 9 van de 20 kinderen. Ook hier is voorzichtigheid bij de beoordeling geboden: er werden slechts vier, weliswaar de vaakst positief uitvallende, allergeenextracten gebruikt en wat het al of niet aanwezig zijn van eosinophilie aangaat, werd reeds enkele keren gewezen op de factoren, die bij de kinderen uit de steekproef storend hebben kunnen werken.

Bij de vergelijking van de uitkomsten van het longfunctieonderzoek blijkt opnieuw, dat de gemiddelde grootte van de Vitale Capaciteit, uitgedrukt in procenten van de normale Vitale Capaciteit geen significant verschil tussen beide groepen oplevert. Uit fig. 20 en 27 en tabel 47 blijkt, dat dit geldt voor alle onderzochte groepen: resp. bij de CARA-kinderen uit de kliniek t.o.v. de controles uit de kliniek, bij de CARA-kinderen uit de steekproef t.o.v. de controles uit de steekproef en bij de vergelijking van de CARA-patientjes uit de kliniek t.o.v. de CARA-groep uit de steekproef.

Dat het gemiddelde percentage van de 1-Sec. Waarde bij de kinderen uit de kliniek significant lager is dan bij de kinderen met CARA-klachten uit de steekproef zal weer samenhangen met de gemiddeld lichtere klachten, die de kinderen uit de steekproef hadden.

Het is niet met zekerheid op grond van bovenstaande resultaten uit te maken, welk deel van de kinderen met CARA-klachten uit de steekproef de aandoening in een met de groep uit de kliniek vergelijkbare graad van ernst heeft. Toch is het wel van belang te trachten hiervan een indruk te krijgen. Daarom zijn in tabel 48 de verschillende groepen kinderen uit de kliniek en uit de steekproef nog eens met elkaar vergeleken aan de hand van het aantal objectieve CARA-kenmerken (hyperreactiviteit, positieve huidtest, eosinophilie en gestoorde longfunctie, zie blz. 117) dat per kind aanwezig was. Als criterium voor een gestoorde longfunctie is alleen de 1-Sec. Waarde gebruikt. Indien de 1-Sec. Waarde kleiner was dan 75 % van de Vitale Capaciteit werd de longfunctie als gestoord beschouwd.

Uit tabel 48 blijkt dat er, wanneer de kinderen op deze wijze beoordeeld worden zeer duidelijke verschillen tussen de 3 groepen

Tabel 48.

Aantal positieve CARA-kenmerken per kind bij de kliniek-groep en de steekproef.

(Number of positive CNSLD-characteristics in the children of the group from the clinic and of the random sample).

		CARA (CNSLD) +		CARA (CNSLD) — Fam. Hist. +		CARA (CNSLD) — Fam. Hist. —	
		klin. (clin.)	st. proef (random sample)	klin. (clin.)	st. proef (random sample)	klin. (clin.)	st. proef (random sample)
Totaal aantal kinderen	Total number of children	42	20	20	20	16	20
Aantal positieve kenmerken	0:	1	4	10	6	11	15
(Number of pos. characteristics)	1:	3	5	6	6	5	4
	2:	7	6	4	7	0	1
	3:	13	4	0	1	0	0
	4:	18	1	0	0	0	0
Gemiddeld per kind	Mean per child.	3,0	1,7	0,7	1,2	0,3	0,3
Aantal kinderen met 2 of meer kenmerken pos.	Number of childr. with 2 or more char. positive	38	11	4	8	0	1
Aantal kinderen met 3 of meer kenmerken pos.	Number of childr. with 3 or more char. positive	31	5	0	1	0	0

(1. met CARA-klachten, 2. zonder klachten, maar met de familie-anamnese positief, 3. zonder klachten en een negatieve familie-anamnese) bestaan. Het hoogste gemiddelde aantal kenmerken per kind wordt gevonden bij de CARA-patientjes uit de kliniek: 3,0. Daarop volgt de CARA-groep uit de steekproef 1,7. Daarna komt de controle-groep met positieve familie-anamnese uit de steekproef: 1,2. Vervolgens de soortgelijke groep uit de kliniek: 0,7, terwijl de controle-groepen met negatieve familie-anamnese beide slechts een gemiddelde van 0,3 halen.

Indien van het aantal kinderen, dat per groep 2 of meer ken-

merken positief heeft, wordt nagegaan hoe de verhoudingen tussen de kinderen met CARA-klachten en de controle-groepen met positieve, respectievelijk negatieve familie-anamnese zijn, dan blijken er ook duidelijke verschillen te bestaan, zoals uit tabel 49 blijkt.

Tabel 49.

De verschillen tussen de onderzochte kinderen uit de kliniek en uit de steekproef ( $\chi^2$ -test). Criterium: 2 of meer kenmerken positief.

Klin. = Kliniek.

St. = Steekproef

				Significantie
CARA(Klin.)	versus	CARA (St.)	$\chi^2 = 10,3$ , $p < 0,005$	+
CARA(Klin.)	„	Contr. (St.)	$\chi^2 = 15,9$ , $p < 0,001$	+
		Fam. +		
CARA(Klin.)	„	Contr. (St.)	$\chi^2 = 41,6$ , $p < 0,0001$	+
		Fam. —		
CARA (St.)	„	Contr. (St.)	$\chi^2 = 3,1$ , $p > 0,05$	—
		Fam. +		
CARA (St.)	„	Contr. (St.)	$\chi^2 = 12,0$ , $p < 0,001$	+
		Fam. —		
Contr. (St.)	„	Contr. (St.)	$\chi^2 = 15,8$ , $p < 0,001$	+
Fam. +		Fam. —		
CARA (St.)	„	Contr. (St.)	$\chi^2 = 6,3$ , $p < 0,025$	+
		Fam. + en —		

De controle-groepen uit de kliniek zijn niet met de andere groepen vergeleken, omdat ze niet aselekt zijn. Met uitzondering van de verhouding tussen de CARA-groep uit de steekproef en de controle-groep met positieve familie-anamnese zijn de verschillen steeds statistisch significant. De CARA-groep uit de steekproef verschilt echter wel significant van de gezamenlijke controle-groepen uit de steekproef ( $p < 0,025$ ). Kinderen met 3 of meer CARA-kenmerken positief komen in de controle-groepen, met 1 uitzondering, niet voor.

### Conclusies

1. Kinderen, bij wie 2 of meer objectieve CARA-kenmerken aantoonbaar zijn behoren vrijwel uitsluitend tot de groep met manifeste klachten of tot de groep met een positieve familie-anamnese. Op grond van deze resultaten ligt het voor de hand, uitgaande van de in het volgende hoofdstuk nog te bespreken genetische basis van CARA, te veronderstellen dat, indien bij een kind 2 objectieve CARA-kenmerken worden gevonden, deze bevinding een sterke aanwijzing vormt voor de aanwezigheid van een CARA-constitutie.
2. Kinderen bij wie 3 of meer objectieve CARA-kenmerken aan-

wezig zijn, hebben vrijwel allen manifeste CARA-klachten. Slechts 1 kind uit de controle-groep met positieve familie-anamnese had 3 kenmerken positief. De 5 kinderen uit de CARA-groep van de steekproef, die 3 of meer kenmerken positief hadden, hadden alle 5 nog recent klachten gehad, bij 2 van hen waren de klachten ernstig.

3. Bij de CARA-kinderen uit de kliniek waren gemiddeld 3 kenmerken per kind positief. Bij 5 van de 20 kinderen met CARA-klachten uit de steekproef waren 3 of meer kenmerken aantoonbaar (dat is dus bij  $\frac{1}{4}$  deel).

De veronderstelling, dat ongeveer  $\frac{1}{4}$  van alle kinderen met CARA-klachten een zodanige graad van ernst van de aandoening heeft dat ze vergelijkbaar zijn met de patientjes uit de kliniek, zal waarschijnlijk niet ver bezijden de werkelijkheid zijn. Daar uit de enquête bleek, dat 23,9 % van de kinderen uit de gehele steekproef CARA-klachten had, betekent dit, dat ongeveer 6 % van alle kinderen in deze categorie valt. Hierbij moet wel in het oog gehouden worden, dat de indicatie tot opname in de kliniek niet uitsluitend gevormd werd door de ernst van de klachten. Ook andere factoren, zoals b.v. het optreden van een bronchopneumonie speelden daarbij een rol.

## CARA EN ERFELIJKHEID

### § 1. *Inleiding en literatuur*

Velen hebben getracht de betekenis van erfelijke factoren bij „astma” en andere „allergische aandoeningen” aan te tonen.

Uit de literatuur van de laatste 15 jaren zijn vooral bekend de uitgebreide onderzoeken van SCHWARTZ (1952) en SCHNYDER (1960). De auteurs geven een uitvoerig overzicht van de tot 1960 verschenen publicaties. De moeilijkheden, die zich bij de beoordeling hiervan voordoen zijn vele: a. lang niet altijd is duidelijk welke diagnostische criteria zijn gebruikt; b. verschillende auteurs betrekken bij hun onderzoek niet slechts astma, rhinitis vasomotoria, hooikoorts en constitutioneel eczeem, doch ook aandoeningen als: urticaria, Quincke's oedeem, migraine en allergische gastroenteritis; c. niet steeds wordt aangegeven welke personen wel en welke niet als familieleden worden meegerekend; d. soms heeft een onderzoek uitsluitend betrekking op een bepaalde categorie personen b.v. kinderen; e. vaak ontbreekt een onderzoek bij een controle groep; f. en tenslotte zijn vaak noch de onderzochte groep, noch de controle-groep geobjectiveerd. De meeste auteurs komen tot de conclusie, dat erfelijke factoren bij astma, rhinitis vasomotoria, hooikoorts en eczeem in zoverre een rol spelen, dat gesproken moet worden van een blijkbaar genetisch bepaalde „aanleg”, tengevolge waarvan bij inwerking van zekere uitwendige factoren, zoals b.v. allergenen of infecties, het ziektebeeld zich kan manifesteren. Men spreekt van „diathesis” (CZERNY, 1905), „predispositie” en „constitutie”.

Eén van de grote moeilijkheden is, hoe de hereditaire factor, waarover toch al zo weinig bekend is, geobjectiveerd moet worden. In het klinisch beeld hangt veel samen met de invloed van toevallige exogene factoren. Zelfs de beste maat: de meting van de neiging tot bronchusobstructie (neiging tot hyperreactiviteit en neiging tot allergie) staat mede onder invloed van deze uitwendige factoren.

Er bestaat geen eenstemmigheid over de wijze waarop de „aanleg” wordt overgeërfd. DRINKWATER (1909), COOKE en VAN DER VEER (1916), SPAIN en COOKE (1924), BRAY (1931) en ALICE (1937) concludeerden op grond van familieonderzoekingen tot dominante overerving. Een zelfde mening is HUET (1964) toegedaan. ADKINSON (1920), TIPS (1954), VAN ARSDEL en MOTULSKY (1959) menen op grond van hun onderzoekingen te moeten besluiten tot recessieve overdracht.

WIENER, ZIEVE en FRIES (1936) menen, dat er sprake is van „intermediaire” overerving, waarbij heterozygoten soms wel, soms niet als manifest allergische patienten duidelijk worden. Zij veronderstellen, dat de homozygote dragers van de „aanleg” reeds vóór de puberteit manifeste ziekteverschijnselen vertonen, en dat een deel van de heterozygoten in het geheel geen ziekteverschijnselen vertoont, een ander deel pas na de puberteit.

PESHKIN (1928) stelt, dat bij astma in een deel van de gevallen, erfelijke factoren wel, bij een ander deel erfelijke factoren geen rol spelen.

HEISSEN (1920) en BUCHANAN (1923) komen op grond van een onderzoek bij enkele groepen families tot de conclusie, dat er bij astma geen sprake is van een specifiek erfelijk bepaald patroon.

SCHWARTZ (1952) onderzocht familieleden van a. een groep van 191 astma-patienten, b. een groep van 200 controle personen, c. een groep patienten met astma, ten gevolge van meelovergevoeligheid („bakkers-astma”).

Zijn conclusies waren:

1. astma bronchiale is een erfelijke ziekte, onafhankelijk van het feit, of allergische factoren al of niet aantoonbaar zijn.
2. astma, rhinitis vasomotorica, eczeem (prurigo Besnier) en waarschijnlijk ook hooikoorts, zijn genetisch verwant.
3. De wijze van overerving is naar alle waarschijnlijkheid dominant. Er is echter een „failing manifestation”: slechts in 40 % van de gevallen treden duidelijke ziekteverschijnselen op.
4. Expositie aan allergenen speelt slechts een ondergeschikte rol bij de ontwikkeling van astma; het klinisch beeld wordt er wel door beïnvloed.
5. Een duidelijke genetische relatie tussen astma (rhinitis vasomoto-



ria, hooikoorts en eczeem) en ziekten als: migraine, urticaria, Quincke's oedeem, epilepsie, ichthyosis, psoriasis en gastro-intestinale allergie ontbreekt.

De studie van SCHNYDER (1960) had betrekking op 8268 inwoners (volwassenen) van Zürich, die meewerkten aan het invullen van een vragenformulier over het voorkomen van astma, astmatische bronchitis, hooikoorts, rhinitis allergica, eczeem en urticaria. De vragen hadden zowel betrekking op de personen zelf als op hun familieleden.

Bij de bewerking van de uitkomsten van dit onderzoek kwam SCHNYDER tot de volgende conclusies:

1. Astma (astma bronchiale + astmatische bronchitis), rhinitis vasomotorica en -allergica, constitutioneel eczeem en neurodermitis disseminata (prurigo Besnier) vormen tesamen zowel klinisch-symptomatologisch als genetisch de groep van de atopische ziekten, waarbij hij een atopie min of meer opvat, in de door COCA (1923) bedoelde zin, als een door immunologische criteria gekarakteriseerde overgevoelighedsziekte; deze criteria zijn: een positieve Prausnitz-Küstner reactie, het ontbreken van een complementbindingsreactie, geen placentaire overdraagbaarheid, relatieve thermolabiliteit en positieve intracutane allergietesten van het „immediate type”. Deze criteria zijn door de schrijver bij de onderzochte groep echter niet volledig nagegaan.
2. Zowel familiale als niet-familiaire (sporadische) gevallen zijn erfelijk bepaald. Het vinden van niet-familiaire gevallen hangt af van: a. de grootte van de familie, b. het aantal onderzochte generaties, c. de penetrantie d.w.z. de kans op ziek worden van genotypisch belaste individuen.
3. De atopieën behoren tot de „erblichen Dispositionskrankheiten”, waarbij door samenwerking van „Erbwelt” en „Umwelt” het tot een genotypisch bepaalde ziekte-toestand komt.
4. De atopieën worden, waarschijnlijk via een autosomaal dominant gen met facultatieve manifestatie, overgeërfd.

ALBRECHT publiceerde in 1959 een familieonderzoek bij 244 kinderen en volwassenen met astma en hooikoorts. De inlichtingen werden verkregen via formulieren en verder vooral door gesprekken,

zowel met de patienten als de ouders. Bij positieve antwoorden werd via navragen en eventueel via een onderzoek door de auteur, de huisarts of de specialist van de patient, getracht de diagnose te verifiëren.

Hieronder volgen enkele van de resultaten en de conclusies van ALBRECHT:

1. Bij 244 patienten was in 162 gevallen (66 %) de familie-anamnese positief voor astma en hooikoorts (Respirationsatopiën). Als constitutioneel kindereczeem en neurodermitis (prurigo Besnier) werden meegeteld was de familieanamnese in 170 gevallen (70 %) positief. In 58 % van de gevallen was er een eenzijdige belasting, in 12 % een dubbelzijdige belasting.

2. Het erfelijkheidspatroon was uit het familieonderzoek niet met zekerheid te bewijzen. Regelmatige dominante overerving was op grond van het onderzoek uit te sluiten. Het meest waarschijnlijk leek een onregelmatige dominante overerving d.m.v. een autosomaal gen, met polyphenie en een penetrantie („Erkrankungswahrscheinlichkeit”) van 25 %.

Het uitgangspunt van het in dit proefschrift beschreven onderzoek verschilt van dat van de hiervoor aangehaalde auteurs. De opzet van al die onderzoeken was de eventuele genetische samenhang na te gaan bij de groep aandoeningen, die als regel wordt aangeduid met de naam „allergische” of „atopische” ziekten, c.q. bepaald wordt door de aanwezigheid van een „allergische” of „atopische” praedispositie. De ziekten, die gerekend worden tot deze groep, wisselen zoals reeds werd opgemerkt, sterk bij de verschillende auteurs: de meesten gaan uit van de trias: astma bronchiale, al of niet seizoen-gebonden rhinitis en constitutioneel eczeem.

Uit de in Hoofdstuk I aangegeven definitie van CARA blijkt dat het al dan niet CARA-„positief” zijn van bepaalde personen niet afhangt van een vóóronderstelde allergie of atopie. Het woord „specifiek” in de naam houdt zelfs nadrukkelijk de mogelijkheid van verschillende aetiologische factoren open. De diagnose CARA hangt af van de aanwezigheid (over langere tijd) van één of meer symptomen, die betrekking hebben op de toestand in de diepere luchtwegen. Zowel rhinitis als eczeem vallen hierbuiten. Wel voldoen voor een belangrijk deel de in dit onderzoek als CARA positief beschouwde kinderen en hun CARA-positieve familieleden, aan de

voorwaarden, die door verschillende auteurs (SCHWARTZ, SCHNYDER en ALBRECHT) gesteld zijn ten aanzien van b.v. „astma bronchiale”; maar anderzijds omvat de groep CARA-positieven méér dan „astma bronchiale”. Het is duidelijk, dat de uit het werk van de hiervoor aangehaalde onderzoekers resulterende conclusies niet zonder meer gelden voor CARA. Aan de andere kant kan men even goed, zoals dat ten aanzien van de „allergische predispositie” kan, ook voor wat betreft een eventuele „CARA-predispositie” de vraag stellen, of deze predispositie genetisch bepaald is, en zo ja, hoe.

Het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven is, was in eerste opzet bedoeld als een poging tot nadere bepaling van de relatie tussen bronchiale hyperreactiviteit en enkele klinische aspecten van het CARA-vraagstuk. Het probleem van de genetische achtergrond van CARA kwam vooral naar voren tijdens de uitvoering van de steekproef bij 500 schoolkinderen over de frequentie van CARA-symptomen. De gevonden hoge frequentie (23,9 %) maakt de vraag naar de erfelijke basis van CARA bijzonder interessant.

Uit de gegevens, zowel van de meeste kinderen als van hun families, zijn hoogstens voorlopige conclusies te trekken, daar slechts anamnestiche informatie beschikbaar was. Klinische- en laboratoriumgegevens ontbraken. Voor een grondig onderzoek van de genetische achtergronden van CARA zijn deze gegevens onontbeerlijk, omdat een door één persoon over zijn of haar familie verstrekte informatie noodzakelijkerwijs vaak lacunes zal vertonen en het bovendien uit de kliniek bekend is, dat tussen de klachten van sommige patiënten en de meer objectieve laboratoriumonderzoekingen, soms grote divergentie bestaat. Verder is het niet uitgesloten, dat bij bepaalde personen klachten geheel ontbreken en men bij gebruik van anamnestiche criteria alléén, tot de conclusie „CARA-negatief” komt, terwijl b.v. longfunctieonderzoek, hyperreactiviteitsbepaling en allergie huidtesten gegevens opleveren, die op zijn minst aan deze conclusie zullen doen twijfelen.

Ondanks de hiervoor genoemde bezwaren kunnen de uitkomsten van het familie-onderzoek bij de steekproef mogelijk toch aanwijzingen verschaffen, die voor een groter opgezet erfelijkheidsonderzoek bij CARA-patiënten van belang zijn. De in de kliniek onderzochte kinderen zullen, daar zij in zekere zin een „geselecteerde” groep vormen, slechts zijdelings bij deze bespreking worden betrokken.

## § 2. *Uitvoering van het onderzoek*

Van de ouders van de 475 kinderen, die betrokken waren bij de steekproef onder Groninger schoolkinderen werden inlichtingen verkregen over het voorkomen van astma en chronische bronchitis bij de familieleden van deze kinderen.

Het daarvoor gebruikte formulier is achter in het proefschrift opgenomen. Ook van 149 kinderen, die in de kliniek opgenomen zijn geweest (93 CARA-patientjes en 56 controle-kinderen) werden op dezelfde manier gegevens over de familie verzameld. Aan de ouders werd de hieronder volgende formulering voorgelezen om aan te geven, wat met astma en bronchitis werd bedoeld:

Astma: aanvallen van benauwdheid, met piepen op de borst; vaak tevens hoesten en slijm opgeven. Soms zijn de aanvallen minder duidelijk, maar is er meer een voortdurende kortademigheid.

Bronchitis: gedurende meerdere jaren herhaaldelijk optredende perioden van hoesten, vaak met koorts en opgeven van slijm; kortademigheid of piepen staan niet op de voorgrond.

Het bezwaar van een op deze wijze opgenomen familieanamnese is, dat het eigenlijk een terugval is naar het verzamelen van gegevens aan de hand van „diagnoses” in plaats van aan de hand van bepaalde symptomen.

Slechts indien ook alle familieleden met behulp van de EGKS-vragenlijst zouden zijn ondervraagd, zouden de over deze familieleden verkregen gegevens geheel vergelijkbaar zijn met die van de kinderen. Nu is het wel zeker, dat verschillende lichte gevallen onder de familieleden zijn gemist. Overigens is de ernst van de klachten natuurlijk niet zonder meer identiek met de mate van erfelijke aanleg.

De familie-anamnese werd beperkt tot de ouders, de broers en zusters en de grootouders van vader's en moeder's kant. Hoewel ook naar het vóórkomen van eczeem en hooikoorts werd gevraagd, zijn voor de beslissing of een familie-anamnese als positief of negatief beoordeeld moest worden deze aandoeningen buiten beschouwing gebleven, omdat zij buiten de bij het hele onderzoek gehanteerde CARA-criteria vallen.

### § 3. *De resultaten van het onderzoek naar het voorkomen van CARA in de families*

In tabel 50 staan voor de kinderen van de steekproef en voor de patientjes uit de kliniek de aantallen en percentages vermeld van de kinderen met een positieve, respectievelijk negatieve familie-anamnese.

De familie-anamnese werd als positief beschouwd indien er behalve het geënquêteerde kind, nog minstens één familielid was met astma of bronchitis.

Tabel 50.			
Familie-anamnese bij de kinderen uit de steekproef en uit de kliniek:		Fam. Anamn. Pos.	
Steekproef uit de bevolking (477 kinderen)	CARA:	114	75 = 65,8 %
	geen CARA:	361	160 = 44,3 %
	onvold. gegevens	2	—
Totaal:		477	
Kliniek (149 kinderen)	CARA:	93	75 = 80,1 %
	geen CARA:	56	26 = 46,4 %
Totaal:		149	

De kinderen zonder CARA uit de steekproef en uit de kliniek tonen een duidelijke overeenkomst: de familie-anamnese was in 44,3 %, resp. 46,4 % van de gevallen toch positief. Bij de CARA-kinderen uit de kliniek was dit 80,1 % en bij de CARA-kinderen uit de bevolking 65,8 %. Dit is significant hoger dan bij de CARA-negatieve kinderen. ( $p < 0,001$  en  $< 0,001$ ). Dat bij de CARA-kinderen uit de kliniek vaker een positieve familie-anamnese wordt gevonden dan bij de kinderen uit de steekproef zou er op kunnen wijzen, dat bij de kinderen met meer ernstige ziekteverschijnselen de kans op het manifest aanwezig zijn van CARA-verschijnselen bij familieleden het grootst is. ( $0,05 > p > 0,01$ ).

Hoe liggen nu de verhoudingen indien de familiale belasting uitsluitend wordt beoordeeld vanuit al of niet aanwezig zijn van CARA-verschijnselen, (dus astma of bronchitis) bij de ouders? Tabel 51 geeft hiervan een overzicht.

Tabel 51.

Overzicht van de kinderen uit de steekproef en uit de kliniek, gerangschikt naar persoonlijke CARA-anamnese en „belasting” van de zijde van de ouders.

	Steekproef		Kliniek	
	CARA	Geen CARA	CARA	Geen CARA
Totaal	114	361	93	56
Dubbelzijdig pos.	3 = 2,6 %	7 = 1,9 %	4 = 4,3 %	0 = 0 %
Eenzijdig pos.	33 = 29,0 %	54 = 15,0 %	35 = 37,6 %	9 = 16,0 %
Negatief	78 = 68,4 %	300 = 83,1 %	54 = 58,1 %	47 = 84,0 %

(Van 2 kinderen uit het bevolkingsonderzoek (totaal 477) waren over de familie onvoldoende gegevens te verkrijgen).

Tussen de ouders van de CARA-negatieve kinderen uit de steekproef en uit de kliniek bestaat een duidelijke overeenkomst: in 83,1 % en respectievelijk 84,0 % van de gevallen zijn ook de ouders CARA-negatief. Bij de CARA-positieve kinderen ontbreken in een vrij hoog percentage bij de ouders CARA-verschijnselen: voor de steekproef is dit 68,4 %, voor de kliniekgroep 58,1 %. De verschillen tussen CARA-positieve en CARA-negatieve kinderen zijn bij beide groepen weer significant:  $p < 0,001$  en  $p < 0,001$ . Ook nu is bij de CARA-kinderen uit de kliniek het „belastingspercentage” (één- en dubbelzijdig samen) weer hoger dan bij de kinderen uit de steekproef: 41,9 % tegenover 31,6 %, maar niet significant verschillend. Dubbelzijdige belasting kwam bij slechts weinig kinderen voor: bij de CARA-kinderen uit de kliniek: 4,3 %, bij de CARA-kinderen uit de steekproef: 2,6 % en bij de CARA-negatieve kinderen uit beide groepen: 0 % en 1,9 %.

Tabel 52 geeft een overzicht uitgaande van het al of niet aanwezig zijn van CARA bij de ouders van de kinderen uit de steekproef.

Dubbelzijdige belasting werd 10 x en eenzijdige belasting 87 x gevonden. In 378 gevallen werd opgegeven, dat geen van beide ouders „astma” of „bronchitis” had. De gemiddelde gezinsgrootte was vrijwel gelijk in deze 3 groepen (resp. 4,0, 3,7 en 3,9 kinderen per gezin). Voor zowel de bij de steekproef betrokken kinderen als voor de overige kinderen in deze gezinnen geldt, dat in de één- of dubbelzijdig belaste gezinnen de kinderen vaker CARA-verschijnselen hebben dan in de onbelaste gezinnen, resp. 37,1 % tegenover 20,6 % bij de geënquêteerde kinderen en 18,1 % tegenover 8,8 % bij de overige kinderen. Deze verschillen zijn significant ( $p < 0,001$  en  $< 0,001$ ). Dat de percentages bij de „overige kinderen” zoveel

Tabel 52.

Overzicht van de dubbelzijdig „belaste”-, eenzijdig „belaste”- en „onbelaste” gezinnen:

	Vader + en moeder +	Vader + of moeder +	Vader — moeder —
Aantal gezinnen:	10	87	378
Totaal aantal kinderen (in alle gezinnen)	40	322	1462
d.i. gemiddeld per gezin	4,0	3,7	3,9
Kinderen van de enquête:	10	87	378
daarvan positief	3 = 33,3 % samen 36 = 37,1 %	33 = 37,9 % 235 = 37,1 %	78 = 20,6 %
Overige kinderen:	30	235	1084
daarvan positief:	6 = 20 % samen 48 = 18,1 %	43 = 17,9 %	95 = 8,8 %
Aantal gezinnen waarin minstens 1 CARA-positief kind voorkomt:	8 = 80 %	50 = 57,5 %	126 = 33,3 %
Gezinnen zonder CARA kinderen:	2 = 20 %	37 = 42,5 %	252 = 66,7 %

lager zijn dan bij de kinderen van de steekproef (enquête) zal het gevolg zijn van de verschillende wijzen, waarop de inlichtingen werden verkregen: n.l. via het enquête-formulier en via het vragen naar het voorkomen van „astma” en „bronchitis”. De tendens is echter in beide gevallen gelijk: ouders zonder CARA-klachten hebben significant minder vaak kinderen met CARA, dan ouders waarvan één of beiden CARA hebben.

Duidelijke verschillen tussen éénzijdige en dubbelzijdige belasting waren er niet: Bij de geënqueteerde kinderen werden percentages van 33,3 % en 37,9 % gevonden, voor de overige kinderen werd 20 % resp. 17,9 % gevonden.

Deze verschillen zijn statistisch niet significant. Het aantal dubbelzijdig belaste gezinnen is waarschijnlijk te klein om eventuele verschillen tussen beide categorieën duidelijk te laten uitkomen.

Overigens geldt voor het aantonen van verschillen tussen dubbelzijdig en éénzijdig belaste gezinnen, zoals trouwens voor heel het erfelijkheidsonderzoek, dat het beter zou zijn te trachten zoveel mogelijk te objectiveren.

Indien van alle kinderen uit de beide groepen gezinnen (dubbelzijdig en éénzijdig belast) behalve de anamnestiche ook de objectieve

gegevens over hyperreactiviteit, allergie en longfunctie werden vastgelegd, zou een zuiverder beeld worden verkregen. Binnen het raam van dit proefschrift is van een dergelijke, nogal grote uitbreiding van het onderzoek, afgezien.

Uit het laatste gedeelte van tabel 52 blijkt nog eens, dat in belaste gezinnen vaker één of meer kinderen met CARA worden gevonden dan in onbelaste gezinnen. ( $p < 0,0001$ ).

#### § 4. *Heeft CARA een genetische basis?*

Uit tabel 50 bleek, dat bij de kinderen uit een aselechte steekproef uit de bevolking, bij de familieleden van de kinderen met CARA-klachten significant vaker CARA-klachten worden gevonden, dan bij de familieleden van de kinderen zonder CARA-klachten (familie-anamnese van positieve kinderen: 65,8 % positief, van CARA-negatieve kinderen: 44,3 % positief,  $p = < 0,001$ ). Ditzelfde geldt voor de kinderen, die in de kliniek opgenomen waren, hoewel deze groep niet aselekt was. Een dergelijke bevinding pleit voor de aanwezigheid van één of meer hereditaire factoren.

Indien als uitgangspunt worden genomen twee groepen huwelijken: de ene groep, waarin één of beide ouders CARA-positief zijn, en de andere groep, waarin beide ouders CARA-negatief zijn, dan blijkt, zoals op blz. 142 is aangetoond, dat in de gezinnen, waarin één of beide ouders CARA-klachten hebben, vaker CARA-positieve kinderen worden gevonden, dan in de groep gezinnen met ouders zonder CARA-klachten.

Deze uitkomsten lopen parallel met de bevindingen, die in de literatuur vermeld worden over erfelijke factoren bij „allergische” of „atopische” ziekten. (Zie o.a. SCHWARTZ, ALBRECHT en SCHNYDER). De onvolledigheid van het hier beschreven familieonderzoek in het oog houdende, kan niettemin gesteld worden, dat een hereditaire basis bij CARA toch wel zeer waarschijnlijk is.

De volgende vraag, die zich opdringt is: op welke wijze wordt dan deze CARA-basis, zo men wil deze CARA-constitutie, overgeërfd? Is er sprake van een monogene of een polygene localisatie van de CARA-predisponerende factor(en)? SCHWARTZ citeert met instemming de opvatting van KEMP (1953), dat bijna alle erfelijke ziekten door één bepaald gen worden overgedragen. Indien er bij CARA ook sprake is van monogene overdracht, is deze dan recessief of dominant?



Hoewel de hier beschreven steekproef niet voldoende gegevens over de erbij betrokken families opleverde om in dit opzicht met stelligheid uitspraken te doen, is het toch wel mogelijk enkele opmerken te maken:

a. *De mogelijkheid van recessieve overdracht*

Uitgaande van de gevonden frequentie van CARA-symptomen van 23,9 % onder 477 kinderen is met behulp van de wet van Hardy en Weinberg (STERN, 1960) een genenfrequentie van 0,48 te berekenen. Dit betekent, dat niet minder dan 73,8 % van alle mensen dragers van het CARA-gen zouden zijn; een groot deel daarvan, n.l. 23,9 % van alle mensen zouden homozygoten zijn.

Een toetsing van de gevonden uitkomsten van het familieonderzoek aan de op grond van recessieve overdracht te verwachten aantallen CARA-patienten heeft weinig zin, omdat de familieleden niet op dezelfde manier als de kinderen zijn ondervraagd, (voor hen is immers het E.G.K.S.-formulier niet gebruikt). In één opzicht kloppen de uitkomsten in elk geval niet met een dergelijke overdracht: Uit huwelijken, waarvan beide ouders een CARA-positieve anamnese hebben (dus beide ouders homozygoot zijn) zouden niet anders dan CARA-kinderen geboren kunnen worden. Van de 10 kinderen uit de steekproef, die 2 CARA-positieve ouders hebben, waren er slechts 3 zelf CARA-positief. (Op blz. 142 werd er reeds op gewezen, dat het van grote betekenis is een dergelijke bevinding zo goed mogelijk te objectiveren).

Er zijn nog andere bezwaren aan te voeren: een zo hoge genenfrequentie is voor een ziekte zonder aanwijsbaar „voordeel” (zoals bij sikkelcel-anaemie de grotere resistentie tegen malaria) niet erg waarschijnlijk. Aan de andere kant blijkt uit de in bepaalde streken voorkomende zeer hoge genenfrequentie voor sikkelcelanaemie en thalassaemie, dat op zich zelf beschouwd een dergelijke hoge genenfrequentie niet onmogelijk is. LENZ (1961) wijst er op, dat recessieve overdracht onwaarschijnlijk is, omdat bij recessief erfelijke aandoeningen de uitwerking van een homozygoot genenpaar als regel vrij constant is, terwijl bij „allergische” ziekten het beeld juist opmerkelijk variabel is. En ditzelfde kan ook van CARA worden gezegd, waarbij echter niet vergeten mag worden dat exogene invloeden in

belangrijke mate tot deze variabiliteit bijdragen. Een monogene recessieve erfelijkheid is dus al met al niet erg voor de hand liggend.

b. *De mogelijkheid van dominante overdracht*

Moet dan een dominante overdracht worden aangenomen?

Opnieuw uitgaande van een CARA-frequentie van 23,9 % blijkt bij een veronderstelde dominante overerving de genenfrequentie (volgens de Hardy-Weinberg berekening) 0,13 te zijn. De in tabel 52 vermelde uitkomsten tonen duidelijke verschillen ten opzichte van de op grond van een dergelijke genenfrequentie te verwachten aantallen CARA-positieve huwelijken en de CARA-kinderen, die uit deze huwelijken geboren zouden moeten worden. (zie ook tabel 53 en 54).

Tabel 53.

CARA-frequentie in 475 willekeurige huwelijken bij dominante overerving met een genenfrequentie van 0,13.

Huwelijken	Te verwachten bij dominante overdracht met vol- ledige penetrantie	Te verwachten bij domi- nante overdracht met 40% penetrantie	Bij de steekproef gevonden aantal
Vader + en moeder + ( $p^2 (1+q)^2$ )	24	5	10
Vader + of moeder + ( $2 pq^2 (1+q)$ )	176	89	87
Vader — en moeder — ( $q^4$ )	275	381	378
Totaal	475	475	475

Tabel 54.

CARA-frequentie bij 1824 uit 475 willekeurige huwelijken geboren kinderen bij dominante overerving met een genenfrequentie van 0,13.

	Te verwachten bij dominante overerving met vol- ledige penetrantie	Te verwachten bij domi- nante overdracht met 40% penetrantie	Bij de enquête gevonden aantal
Totaal: 1824	(= $p^2 + 2pq$ )		

De verschillen tussen de verwachte en de gevonden aantallen CARA-positieve huwelijken en CARA-positieve kinderen uit deze huwelijken zijn statistisch significant. ( $p < 0,0001$  en  $p < 0,0001$ ). Reeds bij de beschouwing over mogelijke recessieve overerving werd

opgemerkt, dat de cijfers uit tabel 52 ongeschikt zijn voor een dergelijke vergelijking. Een conclusie hieruit is dus niet te trekken, maar ook anderen (SCHWARTZ, SCHNYDER, ALBRECHT) komen bij de bewerking van hun cijfermateriaal over „allergische” ziekten niet uit, als een dominante overerving met volledige penetrantie wordt aangenomen. SCHWARTZ meent echter, (en SCHNYDER en ALBRECHT komen tot dezelfde conclusie) dat er geen sprake is van een volledige penetrantie. Slechts 40 % van de genendragers zou manifeste allergische verschijnselen gaan vertonen.

Vergelijking van de verwachte aantallen CARA-positieve huwelijken en kinderen bij een penetrantie van 40 %, met de gevonden aantallen, blijkt voor wat betreft de huwelijken een goede overeenkomst te vertonen (zie tabel 53), het gevonden aantal CARA-positieve kinderen (257) is echter significant hoger ( $p < 0,001$ ) dan het aantal verwachte CARA-positieve kinderen (183). (Zie tabel 54). Aangenomen, dat het verschil bij de kinderen het gevolg is van de wijze waarop de gegevens werden verzameld, lijkt het niet uitgesloten te zijn, dat de erfelijke achtergrond van CARA te verklaren is op basis van een dominante wijze van overerving met gebrekkige (40 %) penetrantie. Bij deze wijze van overerving, zijn ook de gevallen, waarin uit CARA-negatieve huwelijken toch CARA-positieve kinderen worden geboren (en uit tabel 52 blijkt, dat dit aantal niet klein is) wel te verklaren.

Overigens kan men zich afvragen, of SCHWARTZ, SCHNYDER en ALBRECHT niet gedwongen waren hun toevlucht tot een „gebrekkige penetrantie” te nemen, door de wijze waarop de anamneses van de bij het onderzoek betrokken personen waren verkregen. Hun uitkomsten zijn gebaseerd op „duidelijke” gevallen. De grote groep met lichte of minimale verschijnselen, zoals die bij de steekproef onder Groninger schoolkinderen te voorschijn kwam, is in hun cijfermateriaal niet terug te vinden. Misschien is deze groep vergelijkbaar met de „60 %-groep”, die genotypisch wel bepaald, maar phenotypisch niet herkend werd?

### *c. De mogelijkheid van polygene of multifactoriële overerving*

VOGEL (1962) heeft in een voordracht op het Vijfde Europese Allergiecongres te Bazel (1962) een lans gebroken voor wat hij noemt „der Multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwerteffekt” bij aller-

gische ziekten. De grote frequentie en het sterk variërend klinisch beeld met o.a. de verschillen in „orgaan specificiteit” pleiten volgens VOGEL voor een polygene genese van allergische ziekten. Onderling kunnen deze, voor het manifest worden van allergische verschijnselen van belang zijnde, genen een additief effect hebben. Hij twijfelt vooral op grond van een analyse van in de literatuur vermelde tweeling-onderzoekingen aan een „eenvoudige” dominante overerving met onvolledige penetrantie. Tot eenzelfde conclusie komt SCHADE (1964). Daar met name de bij dominante overerving te verwachten toename van het aantal gevallen bij grote gezinnen met „belaste” ouders nog al eens afwezig blijkt te zijn, twijfelt SCHADE aan een dergelijke overerving. Te weinig is volgens hem rekening gehouden met de mogelijkheid dat er multiple allelen in het spel kunnen zijn, terwijl bij een zo frequente aandoening ook polygenie moet worden overwogen. Op het Tweede Bronchitis Symposium in Groningen heeft ANDERS (1964) eveneens de aandacht gevestigd op de mogelijkheid van een multifactoriële genetische basis bij CARA.

Een polygene of multifactoriële overerving is moeilijk te bewijzen. De bij de steekproef verkregen cijfers laten in deze richting geen duidelijke conclusie toe. Het hele erfelijkheidsaspect wordt bij CARA trouwens toch door enkele hier verder nog niet ter sprake gebrachte feiten bemoeilijkt:

- a. de (nog) bestaande onzekerheid of het CARA-syndroom inderdaad een nosologische eenheid weergeeft.
- b. de wisseling van het klinisch beeld onder invloed van exogene factoren (infecties, luchtverontreiniging, roken).

Voortborduren op de mogelijkheid van polygene overerving bij CARA biedt mogelijk toch wel enig perspectief:

- a. in een aantal gevallen zijn bij CARA (ook bij „astma in engere zin”) geen aanwijzingen voor een allergie te vinden. De genencombinatie, die tot het ontstaan van CARA (astma) leidt, heeft in dit geval het „allergie-gen” blijkbaar niet persé te bevatten. Omgekeerd zou de aanwezigheid van het allergie-gen wel tot bepaalde vormen van allergie (b.v. constitutioneel eczeem) aanleiding kunnen geven, zonder dat het tot CARA (astma) hoeft te komen.
- b. KOCH (1961) meent, dat onder heterozygote dragers van het mucoviscidosis-gen meer bronchitis patienten voorkomen dan men zou verwachten. Kan het mucoviscidosis-gen ook niet een additieve

invloed op het ontstaan van CARA hebben? Of de CARA-frequentie bij ouders van kinderen met pancreasfibrose inderdaad buitensporig hoog is, moet gemakkelijk zijn na te gaan.

Tenminste een deel van de erfelijkheidsproblematiek bij CARA zal opgelost kunnen worden bij een zo uitvoerig mogelijk familie-onderzoek op behoorlijk grote schaal.

Een maximum aan gegevens zou daarbij moeten worden vastgelegd. Het zou moeten worden overwogen of, naast de in dit proefschrift genoemde subjectieve en objectieve criteria ook andere laboratoriumonderzoekingen, zoals b.v. een electroforetisch eiwitspectrum, immuunelectroforese en bepaling van het electrolietengehalte in het zweet, zouden moeten worden uitgevoerd.

Tegenwoordig kan een dergelijk onderzoek vaak bij drie generaties worden verricht. In vergelijking met vorige onderzoekingen kan hierbij van twee nieuwe hulpmiddelen gebruik worden gemaakt:

1. Het histamine-hyperreactiviteitsonderzoek, dat in vele gevallen, waar andere objectieve CARA-kenmerken verstek laten gaan een hanteerbaar criterium oplevert. Van voordeel hierbij is, dat hyperreactiviteitsbepaling met behulp van oesophagusdrukregistratie de onderzoeker in staat stelt bij kinderen vanaf  $\pm 3$  jaar reeds deze bepaling uit te voeren.
2. Het EGKS-formulier, dat het mogelijk maakt de familieleden met minimale klachten te herkennen.

## SAMENVATTING EN SLOTCONCLUSIES

### *Hoofdstuk I - Doel*

Het voornaamste doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was te komen tot een nadere bepaling van plaats en betekenis van de bronchiale hyperreactiviteit in het klinisch beeld van de chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) bij kinderen.

### *Definiëring van CARA*

CARA wordt zowel door FLETCHER (1961) als door ORIE (1961) gedefinieerd als een toestand die gekenmerkt wordt door het in wisselende mate voorkomen van chronisch of recidiverend hoesten, met opgeven van sputum en intermitterende of voortdurende kortademigheid, voorzover deze klachten niet uitsluitend veroorzaakt worden door andere aandoeningen zoals bv. tuberculose of mucoviscidosis. Met chronisch of recidiverend wordt bedoeld: op de meeste dagen van tenminste 3 maanden van een jaar, gedurende tenminste 2 opeenvolgende jaren.\*

Deze ogenschijnlijk wat nivellerende omschrijving heeft tot doel in het onderzoek *de gehele groep* met de hierboven genoemde klachten te betrekken, zodat door een zorgvuldige beschrijving is uit te maken op welke personen binnen de groep bepaalde al of niet vastgestelde afwijkingen betrekking hebben.

Hoewel FLETCHER en ORIE deze grondgedachte gemeen hebben, is er een verschil in werkhypothese ten aanzien van de aetiologie. Daardoor zijn de klinische ondergroeperingen die beide auteurs voorstellen ook enigszins verschillend. Terwijl FLETCHER bij chronische bronchitis in hoofdzaak exogene factoren en bij gegeneraliseerde

---

\* Bij jonge kinderen is aan de eis: „gedurende tenminste 2 opeenvolgende jaren” soms (nog) niet te voldoen.

bronchusobstructie (astma) een combinatie van endogene en exogene factoren veronderstelt, bestaat bij ORIE meer de neiging CARA als een nosologische eenheid te beschouwen.

#### *De voor de CARA patientjes gebruikte indeling*

Om te onderzoeken of binnen het totale klinische beeld van CARA, tussen de op grond van hun klachten meer of minder scherp te onderscheiden groepen kinderen, ook t.a.v. andere bij CARA van belang zijnde factoren als allergie en longfunctiestoornissen verschillen zouden bestaan, werd in dit proefschrift de volgende onderverdeling gemaakt:

1. Astma = kortademigheid in aanvallen of continu, in de regel gecombineerd met (anamnestisch) piepen.
2. Bronchitis = chronisch of recidiverend hoesten en opgeven van sputum, al of niet gecombineerd met piepen.
3. Astma + Bronchitis = zowel kortademigheid als chronisch of recidiverend hoesten.

In verband met de in Hoofdstuk V besproken enquête onder de ouders van 500 schoolkinderen werden nog 2 andere groepen (niet volledig of niet meer beantwoordend aan de voor de diagnose CARA gestelde criteria) aan deze drie groepen toegevoegd nl.:

4. Minimale CARA = uitsluitend piepen, zonder kortademigheid of chronisch hoesten.
5. CARA zonder manifeste verschijnselen = een positieve CARA-anamnese, doch het tijdstip van de laatste klachten is langer dan drie jaren geleden.

#### *Omschrijving van de aan de studie ten grondslag liggende etiologische gezichtspunten*

Bij de opzet van de studie werd t.a.v. de aetiologie uitgegaan van de werkhypothese, dat CARA een constitutioneel bepaalde ziekte-toestand is, die zich uit door a. een neiging tot allergische sensibilisering en b. een neiging tot bronchiale hyperreactiviteit. Naast deze, zeer waarschijnlijk erfelijke, constitutionele factoren, worden onderscheiden exogene of uitlokkende factoren en complicerende factoren.

Allergenen en fysische en chemische prikkels behoren bij de uit-

lokkende momenten. Bronchusinfecties zijn waarschijnlijk zowel uitlokkende als complicerende factor van betekenis.

Andere complicerende factoren zijn: bronchiëctasieën, longfibrose en emphyseem. In bovenstaand schema moeilijk onder te brengen, maar toch ook van belang, is de invloed van hormonale en emotionele factoren.

### *Het begrip hyperreactiviteit*

De overgevoeligheid van de bronchiën van CARA-patienten voor histamine en acetylcholine was het hoofdonderwerp van dit onderzoek. Het met meetbare bronchusvernauwing reageren op de inhalatie van geringe hoeveelheden histamine of acetylcholine wordt aangeduid met de term: bronchiale overprikkelbaarheid of hyperreactiviteit. Het mechanisme waardoor de bronchusvernauwing ontstaat is nog niet goed bekend. Spasmus van de gladde musculatuur in de bronchuswand en oedeemvorming door vasodilatatie en veranderde permeabiliteit van de vaatwand spelen hierbij waarschijnlijk een belangrijke rol.

### *Hoofdstuk II - Opzet*

Het onderzoek werd in drie fasen opgezet:

Allereerst werd gezocht naar een goede methode voor hyperreactiviteitsbepaling bij kinderen, die nog te jong waren om aan spirometrisch longfunctieonderzoek (de parameter die als regel voor hyperreactiviteitsbepalingen wordt gebruikt) mee te werken. De registratie van oesophagusdrukveranderingen bleek voor dit doel voldoende betrouwbaar te zijn.

In de tweede plaats werd bij een groep in de kliniek opgenomen patientjes, zowel met als zonder CARA-klachten, deze bepaling uitgevoerd. De uitkomsten werden vergeleken met de verdere gegevens, die van deze kinderen konden worden verkregen.

Om meer inzicht in de betekenis van de resultaten van dit klinisch onderzoek te verkrijgen, werd tenslotte bij een aantal kinderen uit een aselechte steekproef van Groninger schoolkinderen ook een onderzoek naar de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit en andere objectieve criteria uitgevoerd.



### *Hoofdstuk III - Werkmethode*

Voor de hyperreactiviteitsbepalingen werd aan histamine de voorkeur gegeven boven acetylcholine, omdat deze laatste stof nu en dan heftige hoestprikkels geeft en bovendien minder stabiel zou zijn. Een onderzoek door TAMMELING, GOEI en DE VRIES (1961) toonde aan, dat zowel spirometrisch longfunctieonderzoek, volume-druk registratie en stikstof-uitwascurven, als parameter voor de hyperreactiviteitsbepaling dienst kunnen doen. Bij volwassenen en oudere kinderen wordt veelal van spirometrie gebruik gemaakt. Voor de jonge kinderen, waarbij spirometrie niet mogelijk is, werd bij het hier beschreven onderzoek de oesophagusdrukregistratie gebruikt. Vergelijking van hyperreactiviteitsbepalingen m.b.v. oesophagusdrukregistratie met bepalingen, waarvoor andere parameters werden gebruikt (Vit. Cap. en 1 Sec. Waarde), toonde aan, dat tussen deze methoden geen wezenlijk verschil bestond (zie pag. 37).

#### *Apparatuur*

Na een kort overzicht van de physiologie van de oesophagusdruk-schommelingen werd de gebruikte apparatuur beschreven. Met behulp van een in de oesophagus opgeschoven catheter met aan het eind een met lucht gevuld, dun rubber ballonnetje, werden de in de oesophagus optredende drukveranderingen via een elektrische manometer in een volume/druk recorder\* fotografisch geregistreerd. De ijking van de apparatuur was zodanig dat een uitslag van 1 cm overeenkwam met een drukverschil van 4 cm H<sub>2</sub>O.

De uitvoering van het hyperreactiviteitsonderzoek was overigens gelijk aan de bepaling met gebruik van andere parameters: na het registreren van de beginwaarde, inhaleerde de patient achtereenvolgens, steeds gedurende 30 seconden, histamine-difosfaat oplossingen van  $\frac{1}{4}$  mg/ml water,  $\frac{1}{2}$  mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml, 8 mg/ml, 16 mg/ml en 32 mg/ml. Als verstuiver werd een glazen kolfje\*\* gebruikt, waardoor een luchtflow van 4 L/min. werd geleid. Onmiddellijk in aansluiting aan iedere inhalatie werden gedurende  $\frac{1}{2}$  à  $\frac{3}{4}$  minuut de oesophagusdrukschommelingen geregistreerd. De berekeningen waren gebaseerd op de gemiddelde waar-

\* Type: Lode SH 57.

\*\* „Doppelinhalator” fa. Blümel, Wiesbaden.

de van de drukschommelingen bij 10 opeenvolgende rustademhalingen. De laagste concentratie histamine-difosfaat, die een stijging van het gemiddelde oesophagusdrukverschil veroorzaakte van 2 cm H<sub>2</sub>O of meer, werd de drempelwaarde genoemd. Indien na inhalatie van de hoogste concentratie (32 mg/ml) geen reactie optrad, was, althans op het moment van onderzoek, geen hyperreactiviteit aantoonbaar.

Een onderzoek naar de reproduceerbaarheid van de bepalingen toonde aan, dat tussen de met intervallen van één week per kind gevonden drempelwaarden geen significant verschil bestond. Deze bepalingen werden poliklinisch verricht. DE VRIES (1961) vond bij volwassenen bij bepalingen op opéénvolgende dagen, eveneens een goede reproduceerbaarheid.

#### *Hoofdstuk IV*

In *Hoofdstuk IV* werden de resultaten besproken van het onderzoek dat bij een groep van 93 CARA-patientjes en 65 controlekinderen die in de kliniek waren opgenomen, is uitgevoerd. Dit onderzoek gebeurde in de periode van 1-3-'62 tot 1-7-'63. Van de kinderen werden, naast de eventueel aanwezige bronchiale hyperactiviteit, verschillende andere gegevens vastgelegd:

1. De persoonlijke anamnese en de familie-anamnese. Hiervoor werd gebruikt de „Beknopte vragenlijst voor de studie van bronchitis en longemfyseem (1962)” van de werkgroep „Bronchitis en emfyseem” van de Hoge Autoriteit van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal (E.G.K.S.). Deze lijst is een modificatie van de Engelse vragenlijst van de British Medical Research Council (1960).
2. Lichamelijk onderzoek.
3. Eosinophiele leucocyten in bloed (nuchter bepaald). De door VEENING (1960) aangegeven criteria voor eosinophilie werden hierbij gebruikt.
4. Huidallergietest met allergeenextracten: huisstof, haren en veren, schimmels en graspollen. De beoordeling geschiedde aan de hand van de door TEN CATE (1954) aangegeven criteria.
5. Spirometrisch longfunctieonderzoek (Vitale Capaciteit en 1 Seconde Waarde). Daarbij werden de door TAMMELING (1961) gepubliceerde standaardwaarden als maatstaf bij de beoordeling gebruikt.

De controle-groep bestond aanvankelijk uit 65 kinderen. Toen de anamnese echter nog eens aan de hand van het E.G.K.S. formulier met de ouders werd doorgesproken bleken 9 van deze 65 kinderen toch lichte CARA-klachten te hebben gehad. Deze 9 kinderen zijn daarom verder buiten beschouwing gelaten.

## *Resultaten*

### *Hyperreactiviteit bij CARA-kinderen en controle-kinderen*

Uit de vergelijking van de resultaten van het hyperreactiviteits-onderzoek bij CARA-kinderen met die van de controle-kinderen bleek tussen beide groepen een significant ( $\chi^2$ -test,  $p < 0,001$ ) verschil te bestaan. Bij de controle-groep werden echter wel enkele kinderen met een licht verlaagde histaminedrempel gevonden (fig. 17).

### *Leeftijdseffect*

Bij de indeling van CARA-patientjes naar de leeftijd (2 t/m 7 jarigen en 8 t/m 13 jarigen) bleek, dat bij de oudere onderzochte kinderen vaker bronchiale hyperreactiviteit was aan te tonen dan bij de jongere groep ( $p < 0,001$ ).

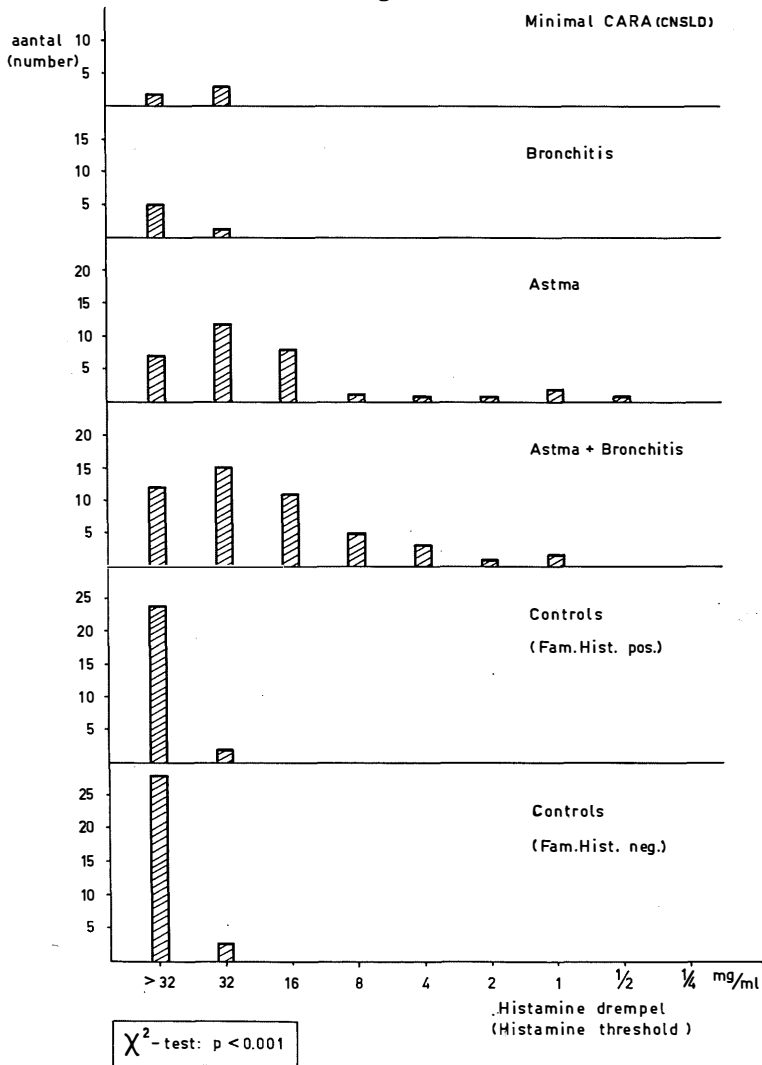
### *Geslacht*

Tussen de 58 jongens en de 35 meisjes met CARA-positieve anamneses bleken noch in de frequentie, noch in de graad van hyperreactiviteit verschillen te bestaan.

### *Hyperreactiviteit en allergie*

Bij de kinderen met duidelijke aanwijzingen voor allergie (positieve huidtest + bovendien een verhoogd aantal eos in het bloed) werd wel vaker hyperreactiviteit gevonden, dan bij de kinderen zonder deze aanwijzingen (negatieve huidtest en geen verhoogd aantal eos), maar het verschil was niet significant ( $p > 0,05$ ). Bij de oudere kinderen werden, evenals dat met hyperreactiviteit het geval bleek te zijn, vaker positieve huidtests en een verhoogd aantal eos gevonden. De verschillen tussen de jonge en de oudere kinderen waren voor wat de huidtest betreft noch kwalitatief, noch kwantitatief

Fig. 17



Hyperreactiviteit bij de in de Kliniek onderzochte kinderen.

significant ( $p > 0,05$ ), voor wat de eosinophilie betreft wel significant ( $p < 0,001$ ).

### *Hyperreactiviteit en ernst van de aandoening*

Vervolgens werd onderzocht of er verband bestond tussen de ernst van de aandoening en het aantoonbaar zijn van bronchiale hyperreactiviteit. De ernst van de aandoening was uiteraard moeilijk te schatten. Enerzijds werd een schatting gemaakt aan de hand van de klachten van de patient, anderzijds werd de gevonden longfunctiestoornis als maat voor de ernst genomen.

Aan de hand van de vragen in het E.G.K.S.-formulier werden de CARA-patientjes ingedeeld in een groep met lichte klachten en een groep met ernstige klachten. Bij de kinderen met ernstige klachten werd vaker hyperreactiviteit gevonden, dan bij de kinderen met lichte klachten, terwijl binnen de groep kinderen met ernstige klachten ook de meeste kinderen met sterke hyperreactiviteit zich bleken te bevinden.

Uit de vergelijking van de bij de kinderen gevonden histamine-drempelwaarden met de resultaten van het spirometrisch longfunctie-onderzoek bleek, dat bij alle 9 kinderen met een Vit. Cap.  $< 80\%$  van de norm, bronchiale hyperreactiviteit was aan te tonen. Er bleek een duidelijke correlatie te bestaan tussen de stoornis van de expiratiesnelheid en de ernst van de hyperreactiviteit (zie tabel 22). Overigens was het aantoonbaar zijn van hyperreactiviteit zeker niet uitsluitend afhankelijk van de aanwezigheid van een eventuele longfunctiestoornis: bij verschillende kinderen met een vrijwel normale Vit. Cap. en 1 Sec. Waarde was een duidelijke hyperreactiviteit aanwezig.

### *Hyperreactiviteit en de CARA-ondergroeperingen*

Daar binnen het klinisch beeld van CARA tussen de klachten van de kinderen (niet alleen in ernst, maar ook in type) toch wel meer of minder duidelijke verschillen bestonden, werd de groep van 93 CARA-kinderen vervolgens onderzocht aan de hand van de in Hoofdstuk I gegeven onderverdeling. De groep met minimale klachten en de groep met uitsluitend chronische bronchitis bleken bij de in de kliniek onderzochte kinderen slechts weinig vertegenwoordi-

gers te tellen: respectievelijk 5 en 6 patientjes. Deze groepjes waren te klein om een betrouwbare vergelijking toe te laten. Tussen de groep met astma (uitsluitend kortademigheid) en de groep met astma + bronchitis (kortademigheid gecombineerd met chronisch hoesten) werden geen duidelijke verschillen gevonden. Dit gold zowel voor het onderzoek naar de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit, als voor de andere onderzochte factoren: allergie en longfunctiestoornissen. Tussen beide groepen bestonden geen duidelijke verschillen in de verhouding jongens : meisjes en jonge kinderen : oudere kinderen.

#### *Hyperreactiviteit, „astma” en „recidiverende luchtweginfecties”*

In het volgende gedeelte van Hoofdstuk IV werd onderzocht of een aanvankelijk bij de opname van de kinderen in de kliniek gemaakt onderscheid tussen patientjes met „recidiverende luchtweginfecties” (= een op de voorgrond staan van hoesten en *koorts*) en patientjes met „astma” (= een op de voorgrond staan van benauwdheidsaanvallen), gepaard zou gaan met verschillen in hyperreactiviteit. Het bleek, dat bij de kinderen met „astma” vaker bronchiale hyperreactiviteit kon worden aangetoond, dan bij de kinderen met „recidiverende luchtweginfecties” ( $p < 0,0001$ ). Het is echter de vraag of hier van een wezenlijk verschil sprake was, omdat *a.* de kinderen met „recidiverende luchtweginfecties” vooral behoorden tot de groep met lichte klachten, *b.* deze kinderen voor het grootste deel behoorden tot de jongste leeftijdsgroep (2 t/m 7 jaar), *c.* bronchusinfecties misschien de hyperreactiviteit onderdrukten en *d.* het niet is uitgesloten dat juist in de groep kinderen met „recidiverende luchtweginfecties” zich enkelen bevonden, die mogelijk niet bij de CARA-groep thuishoorden, indien men althans de aanwezigheid van één of meer objectieve kenmerken als voorwaarde voor de diagnose zou stellen. (6 kinderen hadden nl. ondanks het feit dat de klachten wel binnen het raam van de CARA-symptomatologie pasten, een negatieve huidtest, een niet verhoogd aantal eos, terwijl ook hyperreactiviteit ontbrak).

#### *Hoofdstuk V*

Om tot een juiste waardering te geraken van de hyperreactiviteits-

bepalingen, die bij de in de kliniek opgenomen kinderen waren verricht, werd besloten eenzelfde onderzoek uit te voeren bij een willekeurige groep kinderen uit de bevolking van de stad Groningen.

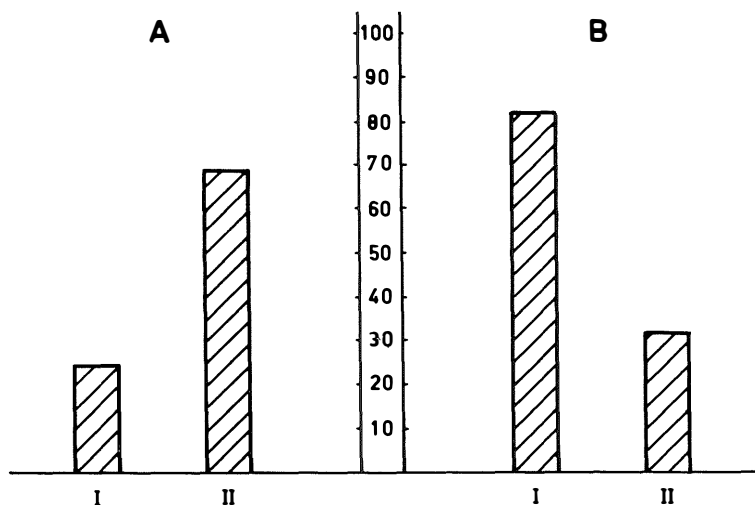
### *Frequentie van CARA-klachten bij kinderen*

Door bemiddeling van het Bevolkingsbureau kon een aselechte groep van 477 kinderen (237 jongens en 240 meisjes) in de leeftijd van 8 t/m 11 jaar worden gevormd. De ouders van deze kinderen werden met behulp van het E.G.K.S.-formulier geïnterviewd. Bij 114 van de 477 kinderen (d.i. bijna 23,9 %) bleek de anamnese positief te zijn voor één of meer CARA-symptomen. Van de jongens hadden 70 een positieve anamnese (29,5 %) en van de meisjes 44 (18,3 %). Lang niet alle kinderen hadden op het moment van onderzoek nog klachten. Van de 102 kinderen, waarvan het verloop van de klachten bekend was, waren er 50 (49 %) het laatste jaar klachtenvrij geweest, 33 kinderen (32,4 %) hadden sinds meer dan 3 jaar geen klachten meer. Vooral de kinderen met minder ernstige symptomen waren klachtenvrij geworden. Bij het overgrote deel van de kinderen (95 %) strekten de klachten zich over minstens 2 jaren uit. Bij 87 % van de kinderen waren de klachten vóór het vijfde levensjaar begonnen. Een overzicht van de gevonden klachten staat in tabel 33, blz. 99.

Eenzelfde verhouding tussen jongens en meisjes als in de literatuur voor „astma” wordt opgegeven, werd bij deze steekproef voor CARA gevonden. Zoals ook wel was te verwachten, was het aantal kinderen met lichte klachten veel groter dan bij de groep uit de kliniek: bij 82 van de 114 kinderen uit de steekproef waren de klachten licht (= 71,9 %) tegen 24 van de 93 kinderen uit de kliniek (= 25,8 %). Zie fig. 30. Bij de steekproef hadden 30 kinderen (= 26,3 %) slechts minimale klachten (uitsluitend nu en dan een piepende ademhaling).

Vergelijking van deze resultaten met de door andere onderzoekers verstrekte cijfers toonde aan, dat het in dit proefschrift beschreven onderzoek een duidelijk hoger percentage CARA-positieve anamneses opleverde dan de vroeger gepubliceerde statistieken over „astma” of „astma en chronische bronchitis” (DOELEMAN (1957, KRAEPELIEN (1959), ERIKSSOHN-LIHR (1955), FRANDSEN (1958),

Fig. 30



Vergelijking van de klachten bij twee groepen kinderen met CARA:  
 A = de groep in de Kinderkliniek opgenomen patientjes. B = de  
 CARA-groep uit de steekproef.

I = aantal kinderen met lichte klachten.  
 II = aantal kinderen met ernstige klachten.

MORRISON SMITH (1961)). Deze auteurs geven morbiditeitscijfers, die schommelen rond de 1 0/0. ZUIDERWEG (1962) kwam bij een analyse van zijn dorpspraktijk tot 7,6 0/0. Hij rekende personen, die uitsluitend last hadden van nu en dan piepen, niet mee. Ook dan nog liggen zijn percentages iets lager dan die van de hier gepubliceerde steekproef. Mogelijk speelde het verschil tussen een stads- en dorpsbevolking hierbij een rol. VAN DER WAL (1964) vond bij oudere mannen in 28 0/0 van de gevallen CARA-klachten. Dit percentage is even hoog als het bij de jongens uit de steekproef gevonden cijfer: 29,5 0/0. Uiteraard leverde de steekproef geen gegevens op over een tijdens of na de puberteit verminderen of verdwijnen van de klachten. Deze vermindering staat althans voor jongens (mannen) wel vast (ORIE (1961), ZUIDERWEG (1962)). De uitkomsten van de steekproef kwamen eveneens vrij goed overeen met verschillende van britse zijde gepubliceerde cijfers over de frequentie van „chronische bronchitis” (bij volwassenen) in Engeland (HIGGINS (1956), CLIFTON (1957), OGILVIE (1957)).



### *CARA en „Ziekten van de luchtwegen”*

De kinderen uit de steekproef die een positieve CARA-anamnese hadden, waren tijdens de laatste 3 jaren vaker ziek geweest (in de zin van bedrust houden en schoolverzuim) t.g.v. „niet tuberculeuze ziekten van de luchtwegen” dan de kinderen met een negatieve anamnese: de cijfers waren 42,1 % bij de CARA-groep en 5,5 % bij de rest van de kinderen ( $p < 0,005$ ). Het komt er, althans in deze steekproef, op neer, dat 2/3 van de „niet tuberculeuze ziekten van de luchtwegen” bij 1/4 van de kinderen voorkwam. Een duidelijke invloed van de maatschappelijke status van het gezin of van de woonwijk op de klachten van de kinderen kon niet worden aangetoond.

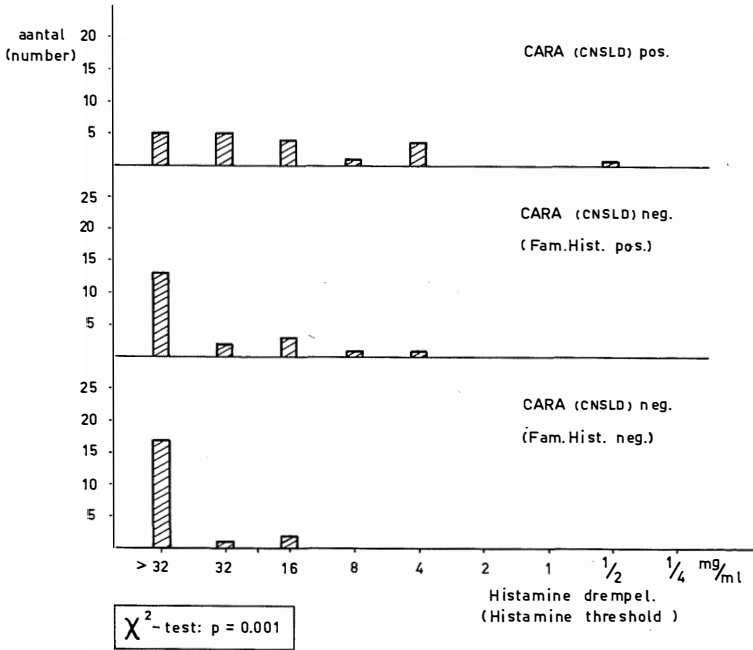
### *Hyperreactiviteit en andere objectieve kenmerken bij de kinderen uit de steekproef*

In het tweede gedeelte van dit hoofdstuk werd het bij de kinderen uit de steekproef verrichte onderzoek beschreven. Door de hoge frequentie van CARA-symptomen was het noodzakelijk nog weer een „steekproef” uit de steekproef te doen: daarbij werden 3 groepen van 20 kinderen gevormd: 1. een groep kinderen met CARA-positieve anamnese, 2. een groep zonder CARA-klachten, maar met een positieve familie-anamnese en 3. een groep met zowel een negatieve persoonlijke- als een negatieve familie-anamnese. Het onderzoek werd bij deze kinderen op dezelfde wijze verricht als bij de in de kliniek opgenomen kinderen. Voor het hyperreactiviteits-onderzoek werd echter gebruik gemaakt van spirometrie, terwijl de eosinophiele leucocyten in het bloed niet nuchter werden bepaald. De resultaten staan weergegeven in de tabellen 42 t/m 44 en de figuren 24 t/m 29.

De drie groepen toonden onderling een significant verschil in bronchiale hyperreactiviteit ( $p = 0,001$ ).

Voor wat betreft het allergie-onderzoek en de longfunctie was een duidelijk verschil niet aan te tonen. Dit ontbreken van een duidelijk verschil in presentie van de overige objectieve CARA-criteria werd waarschijnlijk, behalve door de geringe grootte van de groepen, vooral veroorzaakt door de samenstelling van de CARA-groep, die 5 kinderen bevatte die reeds langer dan 3 jaar geen klach-

Fig. 24



Hyperreactiviteit bij de kinderen uit de steekproef.

ten meer hadden. Het feit dat tussen deze drie groepen kinderen het verschil in hyperreactiviteit wel duidelijk was, vormt een aanwijzing dat de bronchiale hyperreactiviteit mogelijk het sterkst discriminerende kenmerk is.

Bij onderlinge vergelijking van de drie groepen aan de hand van de op blz. 117 genoemde criteria, waarbij dus niet de gevonden *gemiddelde* waarden, maar het al of niet overschrijden van een bepaalde *grenswaarde* (bv. eos hoger dan 350/mm en 1 sec. waarde < 75 % van de vit. cap.), als uitgangspunt voor vergelijking werd genomen, bleek, dat met uitzondering voor wat betreft eosinophilie, in de CARA-groep het aantal kinderen dat een bepaald kenmerk positief had, steeds groter was dan in de controle-groep met posi-

Fig. 31

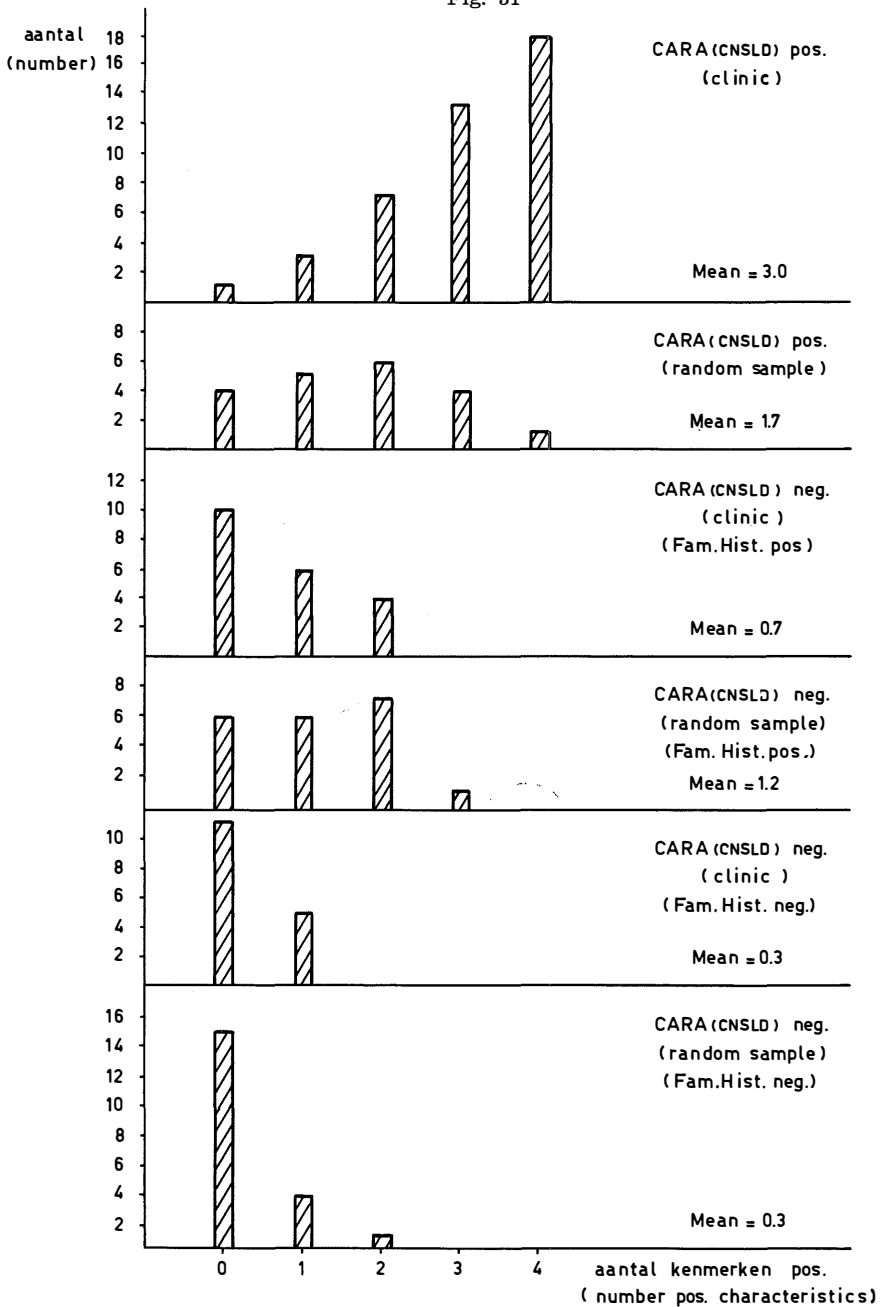


Diagram van het per kind gevonden aantal positieve objectieve kenmerken bij drie groepen kinderen: a. CARA anamnese positief, b. CARA anamnese negatief, familie anamnese positief, c. CARA anamnese negatief, familie anamnese negatief. Elke groep is weer onderverdeeld in een „kliniek” groep en een „steekproef” groep.

tieve familie-anamnese en in deze groep weer groter dan in de controle-groep met negatieve familie-anamnese.

*Vergelijking van de in de kliniek onderzochte kinderen met de kinderen uit de steekproef*

Bij vergelijking van de CARA-patientjes uit de kliniek met de onderzochte kinderen met een CARA-positieve anamnese uit de steekproef bleek, dat de frequentie en de mate waarin bronchiale hyperreactiviteit in beide groepen was aan te tonen niet significant verschilden. Wel werden bij de kinderen die in de kliniek waren opgenomen vaker positieve huidtesten gevonden ( $p = 0,005$ ), was het gemiddelde aantal eosinophile leucocyten hoger ( $F(1/62) = 29,9$ , significant) en was de expiratiesnelheid (1 Sec. Waarde) duidelijk lager ( $F(1/60) = 16,071$ , significant). Duidelijke verschillen in Vitale Capaciteit (vergeleken met de norm) waren er niet ( $F(1/61) = 2,13$  niet significant). Zie ook tabel 47. De verschillen tussen beide groepen werden waarschijnlijk vooral veroorzaakt door het feit, dat de in de kliniek opgenomen kinderen een niet aselechte groep vormden, met over het geheel genomen een ernstiger graad van CARA. Verder hadden de kinderen uit de kliniek allen manifeste klachten, terwijl de kinderen uit de steekproef ten dele reeds meer dan 3 jaar klachtenvrij waren.

In figuur 31 zijn alle onderzochte groepen kinderen uit de kliniek en uit de steekproef nog eens met elkaar vergeleken aan de hand van het aantal objectieve kenmerken (hyperreactiviteit, positieve huidtest, eosinophilie en gestoorde longfunctie) dat per kind aanwezig was.

De verschillen tussen de drie categorieën kinderen waren statistisch significant, indien als criterium werd genomen: het aantal kinderen in iedere groep, dat minstens 2 kenmerken positief had. (Zie ook tabel 49). Slechts tussen de groepen: CARA-positief en CARA-negatief + familie-anamnese positief uit de steekproef was het verschil niet niet significant:  $\chi^2 : 3,1$ ,  $p > 0,05$ ).

De kinderen, bij wie 3 of meer objectieve CARA-kenmerken positief waren, hadden vrijwel allen manifeste CARA-klachten. De kinderen met 2 of meer positieve CARA-kenmerken behoorden vrijwel uitsluitend tot de groepen met een positieve persoonlijke anamnese of tot de groepen kinderen, die zelf geen klachten hadden of gehad hadden, maar bij wie de familie-anamnese positief was.

## *Hoofdstuk VI*

### *De genetische basis van CARA*

Na een korte bespreking van de literatuur over het erfelijkheidspatroon bij astma (SCHWARZ (1952), ALBRECHT (1959), SCHNYDER (1960), werd een overzicht gegeven van het voorkomen van „astma” en „chronische bronchitis” bij de familieleden van de kinderen uit de steekproef. Als familieleden zijn meegeteld: ouders, grootouders, broers en zusters.

Zowel bij de klinisch onderzochte kinderen, als bij de kinderen uit de steekproef, was het verschil in familiale „belasting” tussen de kinderen met een positieve, en de kinderen met een negatieve persoonlijke CARA-anamnese significant ( $p < 0,001$ ). (Zie tabel 50). Bij de CARA-kinderen uit de kliniek werd het hoogste percentage positieve familie-anamneses gevonden: 80,1 %. Bij de CARA-kinderen uit de steekproef was dit 65,8 %.

Indien werd nagegaan hoe vaak bij de onderzochte kinderen één of beide ouders CARA-klachten hadden of gehad hadden, bleek het „belastingspercentage” bij de kinderen met CARA-klachten ook duidelijk hoger te zijn dan bij de controle-kinderen ( $p < 0,001$ ). Zie tabel 51. Deze bevindingen pleiten voor de aanwezigheid van één of meer erfelijke factoren bij het ontstaan van CARA.

Tenslotte werd nagegaan of de gegevens van de enquête steun boden aan één van de theorieën over a. een recessieve overdracht, b. een dominante overdracht met gebrekkige penetrantie, c. polygene of multifactoriële overdracht. Een duidelijke uitspraak kon mede door de wijze waarop de gegevens waren verzameld, niet worden gegeven. Het waarschijnlijkst is wellicht een multifactorieel erfelijkheidspatroon.

### *Slotconclusies*

De beoordeling van de resultaten van het onderzoek werd enigszins bemoeilijkt, doordat, zoals wellicht vaker gebeurt, achteraf enkele tekortkomingen aan het licht kwamen, die, althans op zijn minst ten dele, vermeden hadden kunnen worden:

1. De uit de steekproef onderzochte groepen kinderen waren klein.  
Vooral bij de groep met CARA-klachten was dit merkbaar, te

meer daar „past” en „present” positieve kinderen in één groep werden ondergebracht.

2. Bij de kinderen uit de steekproef werden de eosinophile leucocyten niet nuchter bepaald. De vergelijking met de klinisch onderzochte groep werd daardoor op dit punt bemoeilijkt.
3. Bij de uit de steekproef onderzochte kinderen ontbrak een korte anamnese over de periode onmiddellijk voorafgaande aan het onderzoek, terwijl ook geen lichamelijk onderzoek werd verricht: gegevens hierover hadden wellicht sommige onverwachte uitkomsten (bv. het opmerkelijke aantal kinderen met een laag aantal eosinophile leucocyten bij de CARA-groep) kunnen verklaren. Het onderzoek had verder nog exacter kunnen worden gesitueerd t.o.v. verschillende omstandigheden, zoals b.v. het seizoen en eventuele epidemieën.
4. Het hyperreactiviteitsonderzoek werd met 2 verschillende parameters (spiometrie en oesophagusdrukregistratie) uitgevoerd. Hoewel dit noodzakelijk was in verband met het onderzoek van de jonge in de kliniek opgenomen patientjes, verdient het gebruik van één onderzoeksmethode toch de voorkeur, als men groepen kinderen met elkaar wil vergelijken.

Ondanks bovengenoemde bezwaren leverde het onderzoek voldoende gegevens op voor de volgende conclusies:

1. De CARA-frequentie is bij kinderen zeer hoog: in de steekproef had 23,9 % van de 8-12 jarige kinderen een positieve anamnese. Van de jongens: 29,5 %, van de meisjes: 18,3 %. Naar schatting heeft ongeveer 1/4 van deze kinderen de aandoening in een met de klinische groep vergelijkbare graad van ernst. Voor de drie noordelijke provincies komt dit, bij een totaal van  $\pm 120.000$  8-12 jarigen, neer op  $\pm 7200$  kinderen in deze leeftijdsgroep, die vrij ernstige CARA-klachten hebben.
2. Bij de meeste kinderen met een CARA-positieve anamnese was bronchiale hyperreactiviteit aantoonbaar. Het is een voor CARA kenmerkend verschijnsel. Bronchiale hyperreactiviteit bij kinderen zonder CARA-klachten wijst waarschijnlijk op de aanwezigheid van een (genetisch bepaalde(?)) CARA-constitutie.
3. Hoewel er verband was tussen hyperreactiviteit en de geschatte ernst van de klachten, de stoornis van de expiratiesnelheid en mogelijk de presentie van bronchusinfecties, werden ook bij kin-

deren met weinig klachten, met geringe longfunctiestoornissen en bij kinderen zonder duidelijke benauwdheidsaanvallen, maar met het klinisch beeld van recidiverende luchtweginfecties herhaaldelijk verlaagde histaminedrempels gevonden. Tussen de kinderen met duidelijke aanwijzingen voor allergie en de kinderen zonder deze aanwijzingen, kon t.o.v. de bronchiale hyperreactiviteit geen significant verschil worden aangetoond. Deze bevinding pleit voor een zelfstandige rol van hyperreactiviteit (ORIE (1961), DE VRIES (1964)).

4. Tussen de onderzochte jongens en meisjes met CARA is geen verschil in hyperreactiviteit gevonden. Bij de jonge onderzochte kinderen kon minder vaak hyperreactiviteit worden aangetoond, dan bij de oudere kinderen. Daar de groep kinderen uit de kliniek niet aselekt was, is het niet zeker dat de tussen de jonge en oudere kinderen gevonden verschillen voor de gehele CARA-groep opgaan.
5. Het onderzoek leverde, doordat geen jonge volwassenen werden onderzocht, geen gegevens op over een eventueel (tijdelijk) verdwijnen van bronchiale hyperreactiviteit gedurende of na de puberteit. De geringere frequentie van CARA-klachten bij jonge volwassenen (ZUIDERWEG (1962)), maakt dit wel waarschijnlijk. Althans bij oudere mannen (VAN DER WAL (1964)) is er dan weer een toename.
6. Uit dit onderzoek bij kinderen bleek, dat de aanwezigheid van 3 van de gehanteerde objectieve CARA-kenmerken vrijwel steeds betekende, dat het kind manifeste klachten had en dat de aanwezigheid van 2 kenmerken het kind vrijwel steeds plaatste of in de groep met manifeste klachten, of in de groep zonder klachten, maar met een positieve familie-anamnese. Uitgaande van de waarschijnlijk genetische basis van CARA, lijkt het verantwoord aan te nemen, dat het vinden van 2 positieve CARA-kenmerken bij een kind, ook indien het kind geen klachten heeft, pleit voor de aanwezigheid van een CARA-constitutie.
7. CARA heeft waarschijnlijk een (multifactoriële?) genetische basis, maar het onderzoek was niet voldoende gericht op dit aspect van het CARA-vraagstuk, om een uitspraak over het erfelijkheidspatroon te doen.

## *Desiderata*

Voor de verdere bestudering van de CARA-problematiek bij kinderen zou het het beste zijn, opnieuw bij een aselecte groep een onderzoek uit te voeren, waarbij a. de hiervoor beschreven onvolkomenheden zouden kunnen worden vermeden en b. het onderzoek zou kunnen worden uitgebreid met het oogmerk verschillende facetten, die nu niet verder konden worden nagegaan, nader te analyseren. In dit verband zouden de volgende punten overweging verdienen:

1. Een nauwkeurig onderzoek naar de relatie tussen hyperreactiviteit en leeftijd (met name t.a.v. adolescenten en jonge volwassenen).
2. Een nader onderzoek naar de relatie tussen hyperreactiviteit en ontstekingsverschijnselen van de luchtwegen.
3. Een onderzoek naar de aanwezigheid van eosinophiele leucocyten in het neusslijm o.a. in verband met het probleem van de relatie tussen hyperreactiviteit en allergie.
4. Een onderzoek naar bronchiale hyperreactiviteit bij een groep kinderen met een „past” en een groep kinderen met een „present” positieve CARA-anamnese.
5. Een „follow-up” van de reeds onderzochte kinderen, ten einde meer inzicht te krijgen in het verloop van de CARA-morbiditeit.
6. Een verder onderzoek naar de genetische basis van CARA, bij b.v. 3 generaties: kinderen-ouders-grootouders, waarbij dan i.v.m. de jongste bij het onderzoek te betrekken kinderen gebruik zou kunnen worden gemaakt van de hyperreactiviteitsbepaling met behulp van oesophagusdrukregistratie.



## SUMMARY AND CONCLUSIONS

### *Chapter I - Introduction and definitions*

The main purpose of this thesis was to try to investigate the significance of bronchial hyperreactivity in the clinical picture of chronic non-specific lung disease (CNSLD) in children.

FLETCHER (1961) as well as ORIE (1961) defined CNSLD as a condition that is characterized by the presence of chronic or recurrent cough, with sputum production and an intermittent or persistent dyspnoea, in so far as these complaints are not brought about by specific causes such as tuberculosis or mucoviscidosis.

By "chronic or recurrent" is meant: symptoms occurring on most days of at least three months of a year, for at least two successive years.\*

The purpose of this seemingly somewhat down-levelling definition is to implicate in the investigation all persons with the above-mentioned complaints, so that, by a careful description, it can be settled which persons in the group certain established deviations concern.

Though FLETCHER and ORIE have this basic concept in common, there is a difference in working hypothesis as far as the aetiology of CNSLD is concerned. Consequently the clinical subdivisions of CNSLD that are proposed by both authors differ somewhat. Whilst FLETCHER assumes mainly exogenous factors in chronic bronchitis and a combination of endogenous and exogenous factors in generalised bronchial obstruction (asthma), ORIE is more inclined to consider CNSLD as a nosological entity.

### *The classification of children with CNSLD*

The following classification was adopted for this thesis for three

---

\* In young children the criterion „during at least two successive years” sometimes cannot obviously be applied.

reasons: 1. To establish what differences, if any, existed between the complaints of more or less sharply distinguishable groups of children within the total clinical picture of CNSLD. 2. To allow a discussion of other conditions and factors, which are related to CNSLD. 3. To allow a presentation of the results of an enquiry among the parents of 500 schoolchildren.

1. Asthma = intermittent or continuous dyspnoea, as a rule combined with (anamnesic) wheezing.
2. Bronchitis = chronic or recurrent cough and sputum production, with or without wheezing.
3. Asthma plus Bronchitis = dyspnoea as well as chronic or recurrent cough.

The following two groups, though not completely or no longer answering to the description of CNSLD, were added:

4. Minimal CNSLD = only wheezing, without dyspnoea or chronic cough.
5. CNSLD without manifest complaints = a positive personal history for CNSLD, but the time of the last complaints is more than three years ago.

#### *A description of aetiological view-points underlying this study*

This investigation was based on the aetiological working hypothesis that CNSLD is a constitutionally defined condition, that expresses itself in a. a tendency to allergic sensitivity and b. a tendency to bronchial hyperreactivity.

Beside these probably heritable constitutional factors there can be distinguished exogenous or provoking factors and complicating factors. Allergens and physical and chemical irritants belong to the provoking factors. Bronchial infections probably act as provoking, as well as complicating factors. Other complicating factors are: bronchiectasis, fibrosis and emphysema. The influence of hormonal and emotional factors is, though difficult to classify in the above-mentioned scheme, important too.

#### *Bronchial hyperreactivity*

The over-sensitiveness of the bronchi of patients with CNSLD for histamine and acetylcholine was the main subject of this study.

The reaction with measurable bronchial obstruction to the inhalation of small quantities of histamine or acetylcholine is called bronchial hyperreactivity. The mechanism through which the bronchial obstruction appears, is not yet known. Spasm of the smooth muscles in the wall of the bronchi and oedema as a result of vasodilation and altered permeability of the capillaries probably play an important role.

### *Chapter II - Procedure*

First, a good method for the determination of bronchial hyperreactivity in children, who were too young to cooperate with spirometry (which as a rule is used for hyperreactivity investigations), was sought. The registration of oesophageal pressure changes appeared to be satisfactory.

Secondly, bronchial hyperreactivity was determined with help of this method in two groups of children: one group with CNSLD and one group without CNSLD. The results were reviewed in relation to the other data, that were collected in these children.

Finally, for a better appreciation of the results of this clinical investigation, the presence of bronchial hyperreactivity and other characteristics of CNSLD was assessed in a random sample of Groningen children.

### *Chapter III - Methods*

Histamine was preferred to acetylcholine, because acetylcholine occasionally causes violent spells of coughing and more over is less stable. TAMMELING, GOEI and DE VRIES (1961) proved that spirometry as well as volume-pressure and nitrogen wash-out recording can be used for the determination of bronchial hyperreactivity. In adults and older children spirometry is mostly used. For the young children in this study the registration of oesophageal pressure-changes was used. A comparison of the results of oesophageal pressure change determinations with spirometric determinations, in the same group of subjects, showed that there is no fundamental difference between these two methods (see p. 44).

### *The apparatus*

After a short review of the physiology of the oesophageal pressure changes, the apparatus\* used for the investigation was described. The pressure changes in the oesophagus were registered with help of a catheter, that had a thin rubber balloon attached to its end. Through the catheter and an electrical manometer the pressure changes were photographically registered. The gauging of the apparatus was such that a deflection of 1 cm indicated a pressure difference of 4 cm H<sub>2</sub>O.

For the rest, the determination was carried out in a way similar to hyperreactivity investigations with other parameters. After registration of the initial value the patient inhaled successively for thirty seconds, solutions of histamine-diphosphate in increasing concentrations (1/4 mg/ml water, 1/2 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml, 8 mg/ml, 16 mg/ml and 32 mg/ml). A glassreceiver,\* through which an airflow of 4 L/min. was conducted, was used as a spray. The oesophageal pressure changes were recorded 1/2 to 3/4 of a minute after each inhalation.

The calculations were based upon the mean of the pressure changes during ten successive respirations, while the child breathed quietly. The smallest concentration of histamine-diphosphate that caused an increase of the oesophageal pressure difference of 2 cm H<sub>2</sub>O or more, was called the threshold value. If there was no change after the inhalation of the highest concentration (32 mg/ml), it was accepted that no bronchial hyperreactivity had been demonstrated.

An investigation of the reproducibility of the determinations showed that there were no significant differences between the threshold values that were found in a group of ten children who were examined weekly for five weeks. These determinations were done in children, who visited the outpatients' department.

DE VRIES (1961) also found a good reproducibility in adults, with determinations on successive days.

### *Chapter IV*

In this chapter the results of investigations carried out on 93 children with CNSLD and 67 other children, who were admitted

\* Volume-pressure recorder Lode SH 57, Groningen.

\* „Doppelinhalator“, fa. Blümel, Wiesbaden.

to the Pediatric Department between 1-3-62 and 1-7-63, were discussed.

In addition to the presence or absence of bronchial hyperreactivity several other data were registered:

1. The personal and family history. For this purpose the "Brief questionnaire for the study of bronchitis and emphysema (1962)" of the Bronchitis and emphysema committee of the High Authority of the European Community for Coal and Steel (E.C.C.S.), was used. This list is a modification of the questionnaire of the British Medical Research Council (1960).
2. Physical examination.
3. Eosinophil leucocytes in blood taken before breakfast. The criteria of VEENING (1958) for eosinophilia were used.
4. Skin test for allergy with four allergens: housedust, hairs and feathers, moulds and grass pollen. For these the criteria of TEN CATE (1954) were used.
5. Spirometry (Vital Capacity and Forced Expiratory Volume in 1 second (F.E.V.<sub>1</sub>). The values that were published by TAMMELING (1961) were applied as a standard.

The control-group initially consisted of 65 children. However when the anamnesis was once again discussed with the parents with help of the E.C.C.S.-questionnaire 9 of these 65 children appeared to have had light CNSLD-complaints. For this reason they were left out of consideration.

### *Results*

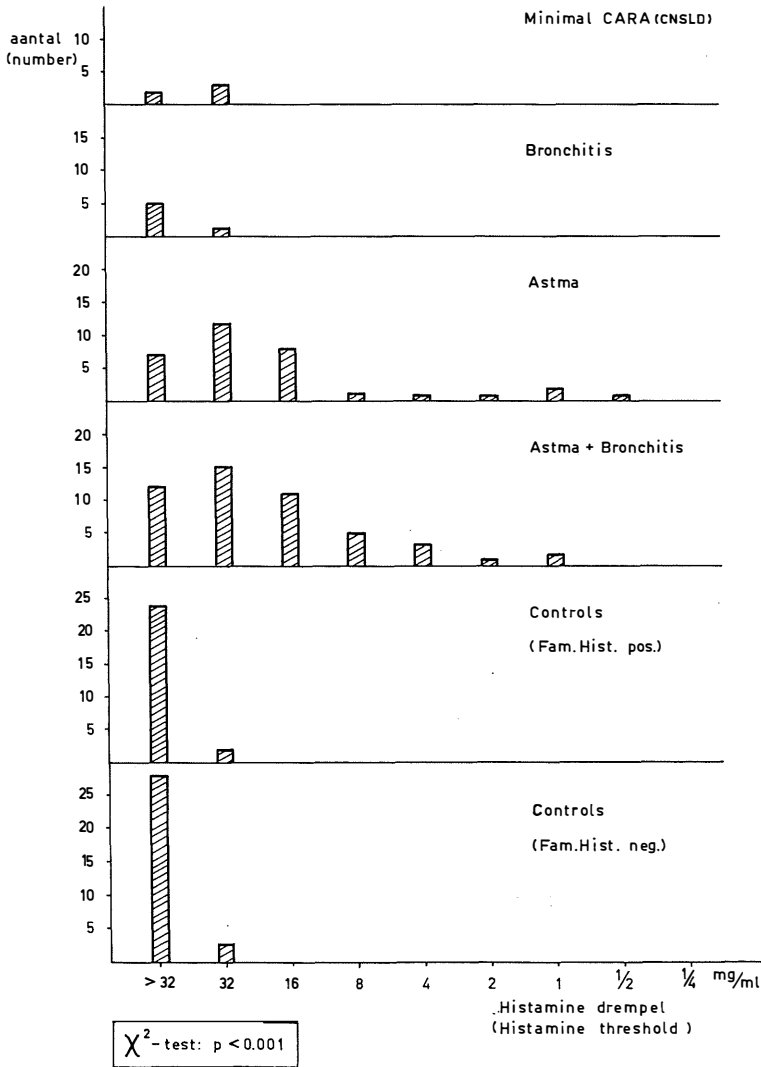
#### *Bronchial hyperreactivity in children with CNSLD and in control-children.*

Comparison of the results in these two groups showed that there was a significant difference, in this respect that, generally bronchial hyperreactivity was far more pronounced in the group with CNSLD than in the other group ( $\chi^2$ -test,  $p < 0,001$ .) There were however in the controlgroup a few children with a slightly lowered histamine threshold (fig. 17).

#### *The influence of age*

It appeared that when the children with CNSLD were divided

Fig. 17



Hyperreactivity in the children who were admitted to the Pediatric Department.

according to age (2 up to 7 years and 8 up to 13 years) bronchial hyperreactivity was more often demonstrable in the older, than in the younger children ( $p < 0,001$ ).

### *Sex*

Between the 58 boys and the 35 girls with a positive personal history for CNSLD, there was no difference with regard to the frequency or to the degree of bronchial hyperreactivity.

### *Hyperreactivity and allergy*

In the children with clear indications for the presence of allergy (a positive skin test and a high number of eosinophils in the blood) hyperreactivity was more often demonstrable than in children without these indications (a negative skin test and no increase in the number of eosinophils), but the difference was not significant ( $p > 0,05$ ). In the older children hyperreactivity as well as positive skin tests and a high number of eosinophils were found more often than in the younger children.

As far as the skin test was concerned these differences between older and younger children were neither qualitatively nor quantitatively significant ( $p > 0,05$ ). The difference in eosinophilia was indeed significant ( $p < 0,001$ ).

### *Hyperreactivity and the seriousness of the illness*

Is there a relation between the seriousness of the illness and the demonstrability of bronchial hyperreactivity? It was difficult to estimate this seriousness. The complaints of the patients, as well as the disturbance of the lung function were taken as a measure of the degree of seriousness.

With the help of the E.C.C.S.-questionnaire the patients with CNSLD were divided in a group with slight complaints and a group with serious complaints. In the children with serious complaints bronchial hyperreactivity was more often demonstrable than in the group with slight complaints, while within the group with serious complaints most children with a high grade of hyperreactivity could be found.

Comparison of the histamine threshold values with the results of spirometry showed that in all nine children with a vital capacity below 80 % of the normal value, hyperreactivity was demonstrable. There appeared to be a clear correlation between the disturbance of the F.E.V.<sub>1</sub> and the grade of hyperreactivity (see table 22).

Otherwise bronchial hyperreactivity was not always dependent on the presence of a disturbed lung function since in several children with a normal or practically normal Vit. Cap. and F.E.V.<sub>1</sub> bronchial hyperreactivity was evident.

### *Hyperreactivity and the clinical classification of CNSLD*

It was suspected that within the clinical picture of CNSLD differences between the complaints of the children existed not only with regard to the seriousness, but also to the type. For that reason the 93 children with CNSLD were divided into subgroups. These subgroups were composed as is shown in chapter I.

The group with minimal complaints and the group with exclusively chronic bronchitis proved to be small; 5 and 6 patients respectively. These groups were too small for a reliable comparison. Between the group with asthma (dyspnoea only) and the group with asthma plus bronchitis (dyspnoea combined with chronic cough) no differences were found with regard to the presence of bronchial hyperreactivity as to allergy and disturbances of lung function. The two groups were similar in composition as regards to the ratios of boys to girls and young children to older children.

### *Hyperreactivity, "asthma" and "recurrent infections of the airways"*

Also in chapter IV an investigation was carried out to see if an initially made difference between children admitted because of "recurrent infections of the airways" (cough and fever mainly) and children admitted because of "asthma" (dyspnoea mainly), would be reflected in differences in hyperreactivity. Children with "asthma" appeared to have demonstrable hyperreactivity more often than children with "recurrent airway infections" ( $p < 0,0001$ ). But this is by no means certain because: a. the children with "recurrent infections of the airways" belonged mainly to the group with slight



complaints, b. a greater proportion of these children belonged to the youngest group (2 up to 7 years), c. bronchial infections might have suppressed the hyperreactivity and d. it is possible that some of the children with "recurrent infections of the airways" did not really belong to the CNSLD-group, if the diagnosis of CNSLD required that one or more objective characteristics of CNSLD must be present. Six children had a negative skin test, a low number of eosinophil leucocytes and no demonstrable bronchial hyperreactivity, though their complaints fitted the definition of CNSLD.

### *Chapter V*

For a good assessment of the results of the investigation in the children, who were admitted to the hospital, it was decided to examine a random sample of Groningen children in the same way.

#### *Frequency of CNSLD-complaints in children*

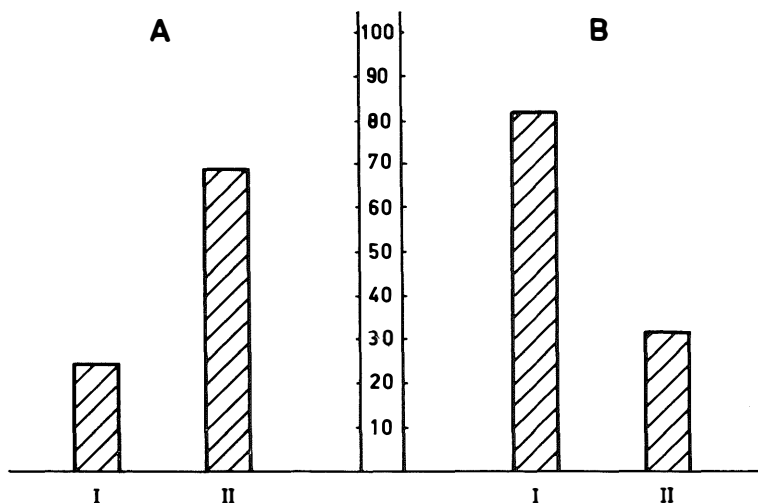
Through the Register Office a random sample of 477 children (237 boys and 240 girls) aged between 8 and 12 years was chosen. The parents of these children were interviewed with the help of the E.C.C.S-questionnaire. In 114 of the 477 children (i.e. in 23,9 %) the personal history proved to be positive of one or more CNSLD-complaints. Of the boys 70 (29,5 %) and of the girls 44 (18,3 %) had a positive history. Many of the children had no complaints at the moment of the investigation. Out of the 102 children in whom the course of the complaints was known, 50 (49 %) had had no complaints during the last year; 33 children (32,4 %) had been free of complaints during the last three years.

Many of the children with slight complaints had become symptom-free. In most of the children (95 %) the complaints were extended over more than two years. In 87 % of the children the symptoms began before the child was five years old. Table 33, p. 99, gives a survey of the complaints of the children from the random sample.

The same ratio as mentioned in the literature for "asthma" in boys and girls was found for CNSLD in this random sample. As was expected, the number of children with slight complaints was far greater than in the group of the admitted children: 82 of the

114 children from the random sample had slight complaints (71,9 %), against 24 of the admitted children (25,8 %). (See fig. 30). In the random sample 30 children (26,3 %) had minimal complaints only (just wheezing now and then).

Fig. 30



Comparison of the complaints in two groups of children with CNSLD:  
 A = the patients who were admitted to the Pediatric Department. B =  
 the group of children with CNSLD from a random sample.

I = number of children with slight complaints.  
 II = number of children with serious complaints.

Comparison of these results with the figures of other authors showed that the percentage of children with CNSLD-complaints in this study was higher than in the statistics published so far about "asthma" or "asthma and chronic bronchitis". (DOELEMEN (1957), KRAEPELIEN (1959), ERIKSSON-LIHR (1955), FRANDSEN (1958), MORRISON SMITH (1961)). These authors give figures which fluctuate around 1 %. ZUIDERWEG (1962) analysed his general village practice and came to a figure of 7,6 %. He did not count persons who only wheezed occasionally. Nevertheless his figures remain somewhat lower than the figures in this study. Perhaps the difference between an urban and a rural population played a role. VAN DER WAL (1964) found in 28 % of a group of older men positive personal histories for CNSLD. This percentage is as high as the percentage

for boys in the random sample: 29,5 %. Of course the random sample supplied no data about a diminution or disappearance of the complaints during or after puberty. This diminution is, at least for boys, established (ORIE (1961), ZUIDERWEG (1962)).

The results of this study also agree with the British figures about the frequency of "chronic bronchitis" in adults (HIGGINS (1956), CLIFTON (1957), OGILVIE (1957)).

### *CNSLD and "respiratory illness"*

The children in the random sample, who had a positive history for CNSLD, had been ill from non tuberculous respiratory illness more often during the last three years (as indicated by bedrest and non-attendance at school), than the children with a negative history: the figures were 42 % in the CNSLD-group and 5,5 % in the rest of the children ( $p < 0,005$ ). This means, at least in the random sample, that two thirds of all "non-tuberculous respiratory illness" was found in a quarter of all the children. A distinct influence of the social status of the family or of the residential quarter could not be demonstrated.

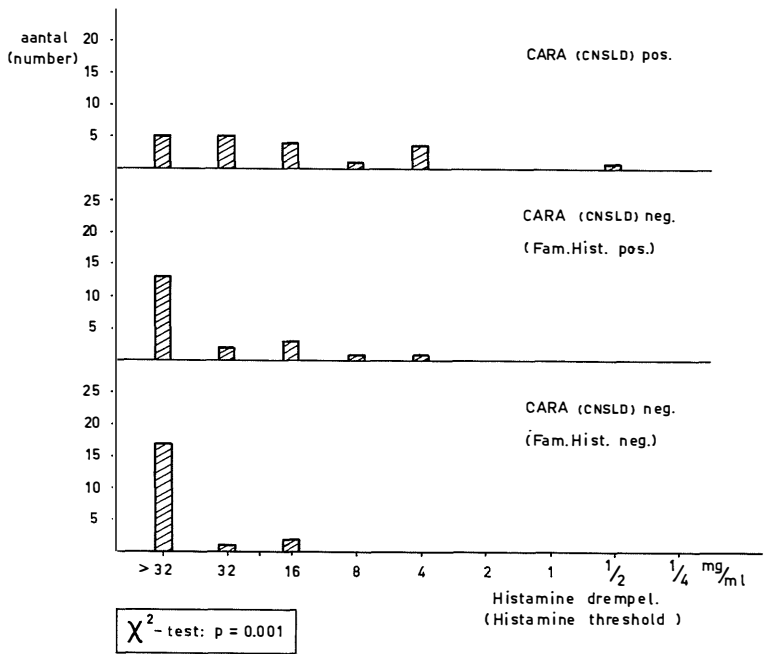
### *Hyperreactivity and other objective characteristics in the children from the random sample*

In the second part of this chapter, the investigation into hyper-reactivity and other objective characteristics in the children from the random sample was described. Because of the high frequency of CNSLD-complaints, it was thought necessary to take "a random sample" from the random sample.

In this way three groups of twenty children were formed: 1. a group with a positive personal history for CNSLD, 2. a group with a negative personal but a positive family history and 3. a group with negative personal and negative family history. The investigations were carried out in the same way as in the admitted children. The only difference was that for the determination of bronchial hyper-reactivity, spirometry was used instead of oesophageal pressure recording and that the blood for the counting of eosinophil leucocytes was not taken before breakfast. A survey of the results was given in tables 42 to 44 and figures 24 to 29.

There was a significant difference regarding bronchial hyper-reactivity in the three groups ( $p = 0,001$ ).

Fig. 24



Hyperreactivity in the children from the random sample.

Regarding the lung function test and the skin test for allergy there was no such difference. Apart from the small number of children in each group, this fact probably was mainly due to the composition of the group with a positive personal history for CNSLD. This group contained 5 children, who had been symptom-free for more than three years, while 11 of the other 15 children only had slight complaints. The fact that there was still a difference in hyper-reactivity between the three groups indicated that bronchial hyper-reactivity was probably the strongest discriminating characteristic.

When the three groups were mutually compared with help of criteria, which consisted of the crossing of certain borderline values (f.i. eosinophilia  $> 350/\text{mm}$  or F.E.V.<sub>1</sub> below 75 % of the Vital

Capacity) instead of comparison by means of the calculated mean values, it appeared that, with the exception of eosinophilia, the number of children with a certain positive characteristic was continually higher in the group with a positive personal history, than in the group with a negative personal but a positive family history, and in this group again higher than in the group with a negative personal and family history.

*Comparison of the admitted children with the children from the random sample*

Comparison of the children with CNSLD from the clinic with the investigated children with a positive personal history for CNSLD from the random sample, showed that the frequency and the grade of bronchial hyperreactivity in these two groups did not differ significantly. Skin tests for allergy were more often positive in the admitted children ( $p = 0,05$ ); the mean number of eosinophil leucocytes was higher ( $F\ 1/62 = 29,9$ , significant) and the F.E.V.<sub>1</sub> was lower ( $F\ 1/60 = 16,071$ , significant). The Vital Capacities showed no clear differences in the two groups (compared with the normal values:  $F\ (1/61) = 2,13$ , not significant). The fact that the group of admitted children was not built up as a random sample, probably was the cause of the differences between the two groups of children. The children in the clinic all had manifest complaints and on the whole these complaints were more serious than in the children from the random sample.

In figure 31 a survey is given of all groups of investigated children. The diagram shows the number of positive characteristics (hyperreactivity, positive skintest, eosinophilia and lung function disturbance) that were found per child in each group.

There were three categories of children: a. CNSLD positive, b. CNSLD negative, family history positive and c. CNSLD negative and family history negative. Each category was divided into a "clinical" group and a "random sample" group. It appeared that when the number of children, who in each group had two or more positive characteristics, was taken as a criterion, the difference between all categories of children was in all cases statistically significant, with the exception of the group a. and b. from the random

Fig. 31

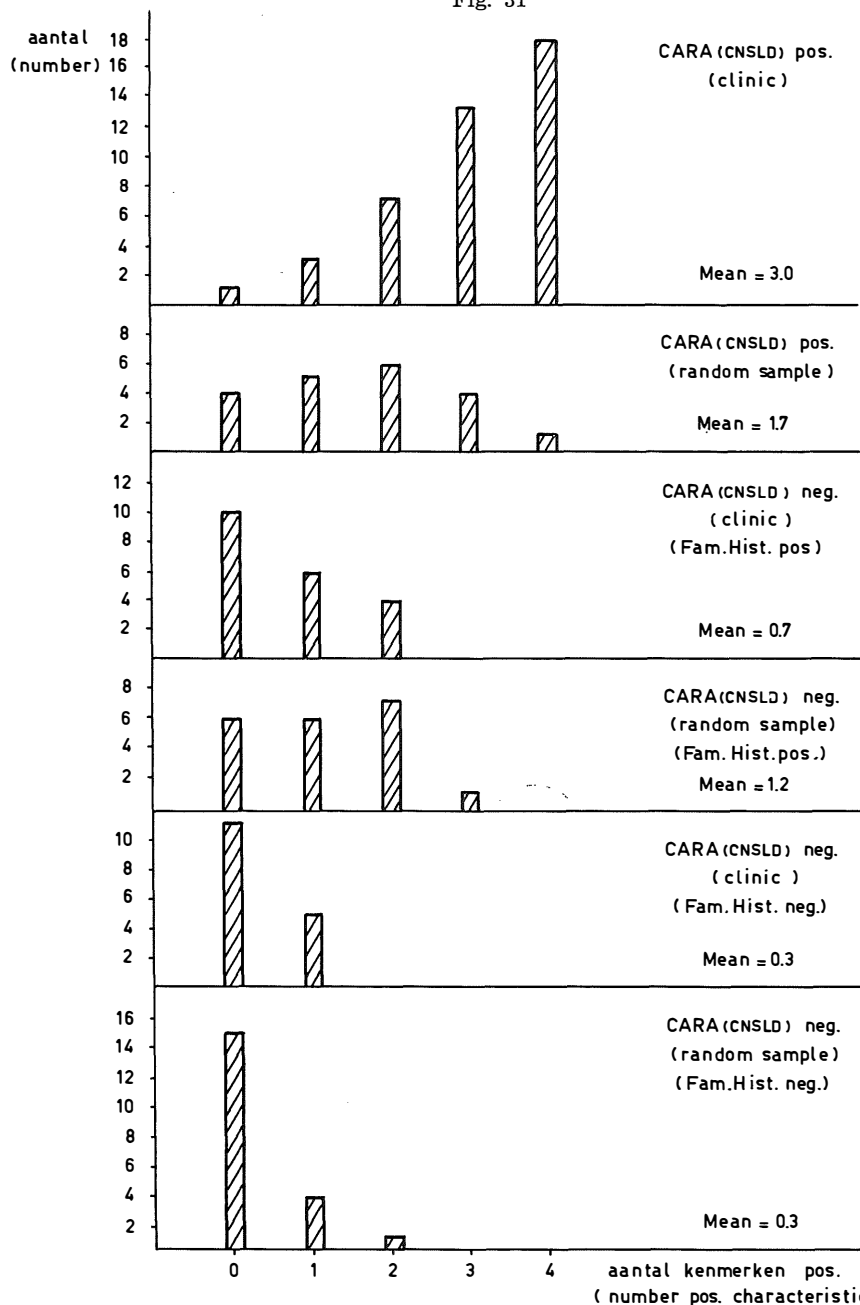


Diagram of the number of positive CNSLD characteristics found per child in three categories of children: a. CNSLD positive, b. CNSLD negative, family history positive, c. CNSLD negative and family history negative. Each category was divided into a „clinical” group and a „random sample” group.

sample, in which the difference was not significant by a small margin:  $\chi^2 = 3,1$ ,  $p > 0,05$ .

Nearly all children with three or more positive characteristics had manifest complaints. Nearly all children with two or more positive characteristics had a positive personal history or belonged to the groups with a negative personal, but a positive family history.

## *Chapter VI*

### *The hereditary basis of CNSLD*

After a short discussion about the literature on the heredity of asthma (SCHWARZ (1952), ALBRECHT (1959), SCHNYDER (1960)) a survey was given of the presence of "asthma" and "chronic bronchitis" in the families of the children from the random sample. Members of the family included parents, grandparents, brothers and sisters. The number of children who had a hereditary taint was greater in the groups with a positive personal history than in the groups with a negative personal history ( $p < 0,001$ ; see table 50). The percentage of children with a hereditary taint was highest in the admitted children with CNSLD: 80,1 %. In the children with CNSLD in the random sample this was: 65,8 %.

When only the parents were considered, the percentage of children with a hereditary taint was highest too in the children with a positive personal history ( $p < 0,001$ , see table 51). These findings suggest that one or more hereditary factors might be involved in the genesis of CNSLD.

Finally the question was considered, whether the figures of the inquiry supported one or the other of the theories about a. recessive transmission, b. dominant transmission with failing expression or c. polygene or multifactorial transmission. A definite opinion could not be expressed because of the manner in which the data were collected. Multifactorial transmission seems most probable.

### *Final conclusions*

The evaluation of the results of this study was somewhat difficult, because, as happens often after the event, some shortcomings came to light, which could have been prevented at least partly.

1. The examined groups of children in the random sample were small. This was especially true of the group of children with a positive personal history, because it included children with both "past" and "present" positive histories.
2. Blood for the counting of eosinophil leucocytes was, in the children from the random sample, not taken before breakfast. Therefore comparison with the group of admitted children was difficult in this respect.
3. A short history covering the period immediately preceding the investigation was lacking in the children from the random sample: indeed if this had been taken, some of the unexpected results (as for instance the rather great number of children with a low count of eosinophil leucocytes in the CNSLD-group) could have been explained better. Furthermore, the study could have been made to cover some other circumstances such as the season and eventual epidemics.
4. The determinations of bronchial hyperreactivity were done with the use of two different methods: spirometry and oesophageal pressure change registration. Though this was necessary for the examination of the young children, the usage of one method must be preferred, if one wants strictly comparable results.

Nevertheless the results of the study were sufficient to draw the following conclusions:

1. The frequency of CNSLD is very high in children. In the random sample 23.9 % of the children between the ages of 8 and 12 years had a positive personal history. From the boys: 29,5 % and from the girls: 18,3 %. It was found that about a quarter of these children had complaints, which were as serious as those of the group of children, who were admitted to the clinic because of their CNSLD-symptoms. For the three northern counties of the Netherlands the total comes to 7200 children aged 8 tot 12 years, who have rather serious CNSLD-symptoms (out of a total of 120.000 children of this age).
2. Most of the children with a positive personal history of CNSLD showed bronchial hyperreactivity. In children with CNSLD bronchial hyperreactivity is a specific phenomenon. Hyperreactivity in children without CNSLD-complaints probably points to the presence of a genetically determined predisposition for CNSLD.



3. Though there was a relationship between bronchial hyperreactivity and the estimated seriousness of the complaints, the disturbance of the F.E.V.<sub>1</sub> and possibly (in a negative sense) with the presence of respiratory infections, yet hyperreactivity quite often could be found also in children with slight complaints and a normal lungfunction and in children without dyspnoea but with a history of recurrent respiratory infections. No significant difference as regards bronchial hyperreactivity was found between children with clear signs of allergy and children without these signs. This points to an independent role for hyperreactivity (ORIE (1961), DE VRIES (1964)).
4. In this study no difference in bronchial hyperreactivity was found between the boys and the girls. The older children showed hyperreactivity more often than the young children. Because the group of the admitted children formed no random sample, it is not certain that these findings hold good for the whole group of children with CNSLD.
5. Because no adolescents were investigated, this study gave no information about an eventual (temporary) disappearance of bronchial hyperreactivity during or after puberty. The diminishing frequency of CNSLD-complaints with age (ZUIDERWEG (1962)) makes this most likely. But in older men (VAN DER WAL (1964)) there appears to be once more an increase.
6. The presence of three or more objective characteristics nearly always indicated that a child had manifest symptoms; the presence of two or more objective characteristics nearly always indicated that a child had a positive personal history or at least a positive family history.  
Starting from the probable hereditary basis of CNSLD, it seemed justifiable to say that the finding of at least two objective characteristics in a child suggests the presence of a CNSLD-predisposition.
7. CNSLD probably has a (multifactorial?) hereditary basis, but the study was not sufficiently bent upon this aspect of the CNSLD-problem to enable a clear judgement to be pronounced.

### *Desiderata*

For the further study of CNSLD in children it would be best to

take anew a random sample of children. The abovementioned errors then could be avoided and a further analysis could be started of several aspects that were not thoroughly discussed in this study.

In this connection the following aspects need to be considered:

1. An accurate examination of the relation between bronchial hyperreactivity and age, especially with regard to adolescents and young adults.
2. A further examination of the relation between bronchial hyperreactivity and respiratory infections.
3. An examination about the presence of eosinophil leucocytes in the mucus of the nose a.o. in connection with the problem of the relation between bronchial hyperreactivity and allergy.
4. A study about bronchial hyperreactivity in children with a "past" and children with a "present" positive personal history for CNSLD.
5. A follow-up of the children already examined, to learn more about the course of CNSLD and bronchial hyperreactivity.
6. A further examination of the hereditary basis of CNSLD f.i. in 3 generations: children-parents-grandparents, for which, because of the young children who must be drawn into that study, determination of bronchial hyperreactivity with help of oesophageal pressure change recording could be used.

## LITERATUURLIJST

- AARTS, N. J. M.: „De hyperreactiviteit van de luchtwegen bij kinderen”. Ned. Tijdsch. v. Gen. **105**, 2370 (1961).
- ADKINSON, J.: „The behaviour of bronchial asthma as an inherited character”. Genetics **5**, 363 (1920).
- VON ALBRECHT, J. und E. DWERSTEG: „Vorkommen und Verteilung von Asthma Bronchiale in Südhessen im Jahre 1953”. Allergie und Asthma **3**, 1 en 36 (1957).
- ALBRECHT, TH.: „Zur Familienpathologie von Asthma Bronchiale und Rhinitis Pollinosa”. Arch. der Julius Klaus Stiftung. Band **34**, Heft 1/4 (1959).
- ALICE, C.: „Osservazioni sulle malattie presenti nelle famiglie di 600 asmatici”. Minerva Med. **1**, 660 (1937).
- ANDERS, G. J. P. A.: „Genetical aspects of chronic bronchitis”. in Bronchitis II, Second International Symposium, Ed. by N. G. M. Orie and H. J. Sluiter, p. 23, Assen 1964.
- VAN ARSDEL, P. J. and A. G. MOTULSKY: „Frequency and heritability of asthma and allergic rhinitis in College Students”. Acta Genet. Stat. Med. **9**, 101 (1959).
- BOUHUYS, A., R. JÖNSSSEN, S. LICHTNECKERT, S. E. LINDELL, C. LUNDGREN, G. LUNDIN and T. R. RINGQUIST: „Effects of histamine on pulmonary ventilation in man”. Clin. Sci. **19**, 79 (1960).
- BRANDNER, R.: „Zur Pathogenese des Asthma Bronchiale”. Deutsche Med. Wochenschrift **82**, 2032 (1957).
- BRAY, G. W.: „The hereditary factor in asthma”. Arch. Dis. Childhood **6**, 251 (1931).
- BUCHANAN, J. A.: „A consideration on the various laws of heredity”. Am. J. Med. Sc. **165**, 675 (1923).
- BURGIN, L. B.: „Emotion as an allergen”. Pediatric Clin. of North-Am. **6**, 657 (1959).
- BUYTENDIJK, H. J.: „Oesophagusdruk en longelasticiteit”. Diss. Groningen. (1949).
- TEN CATE, H. J.: „Onderzoek bij astmapatienten naar overgevoeligheid voor verstoven allergeenextracten”. Diss. Groningen 1954.
- CHAPTAL, J., R. JEAN, H. BONNET, J. C. JARRIGE, H. MALLET et R. TITANT: „Etude spirometrique de l'asthme infantile”. Arch. Franç. de Péd. **19**, 1015 (1962).
- CHERNIACK, R. M., L. E. FARHI, B. W. ARMSTRONG and D. F. PROCTOR: „A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man”. J. of Appl. Physiol. **7**, 203 (1955).
- CIBA: „Terminology, definition and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions”. A report of the conclusions of a Ciba Guest Symposium. Thorax **14**, 286 (1959).
- CLIFTON, M.: geciteerd door Ogilvie en Newell in: „Chronic Bronchitis in New Castle-upon-Tyne”. Edinburgh (1957).
- COCA, A. F. and R. A. COOKE: „On the classification of the phenomena of hypersensitivity”. J. Immunol. **8**, 163 (1923).

- COMROE, J. H.: „The lung. Clinical physiology and pulmonary function tests”. Chicago (1962).
- CCOKE, R. A. and R. VAN DER VEER: „Human sensitization”. *J. Immunol.* **1**, 201 (1916).
- CRITZ, G. T.: „Evidence for familial allergy”. *Pediatrics* **27**, 45 (1961).
- CURRY, J. J.: „The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects”. *J. Clin. Invest.* **25**, 785, 792 (1946).
- CZERNY, A. D.: „Die exsudative Diathese”. *Jahrbuch f. Kinderh.* **61**, 199 (1905).
- DALE, H. H. and P. P. LAIDLAW: „The physiological action of histamine and of some other substances”. *J. Physiol.* **41**, 318 (1910).
- DOELEMEN, F.: „Sociaal-Geneskundige studies over asthma bronchiale”. Assen 1957.
- DOELEMEN, F.: „Non comparability of existing statistics”. in: *Bronchitis, an International Symposium*. Ed. by N. G. M. Orie and H. J. Sluiter. p. 91, Assen 1961.
- DONLEBEN, P. G.: „Studies on lungmechanics”. Diss. Groningen 1959.
- DRINKWATER, H.: „Mendelian heredity in asthma”. *Brit. Med. J.* **1**, 88 (1909).
- DUHAU, J. P.: „L'asthme latent des descendants d' asthmatiques”. Thèse Méd. de Paris. 1955.
- DIJKSTRA, C.: „Hyperreactiviteit van de bronchi bij patienten met chronische aspecifieke aandoeningen van de onderste luchtwegen”. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* **107**, 2372 (1963).
- DIJKSTRA, C.: „Gegevens betreffende de sensibiliseringsneiging voor inhalatieallergenen en de gevoeligheid voor histamine bij gezonden, astmatici en emphysematici”. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* **105**, 2299 (1961).
- DIJKSTRA, C., H. W. B. MICHGELSEN en A. STOOP: „De invloed van dibenzheptopine (Brontine) en oxyphenoniumbromide (Antrenyl) op tonus en hyperreactiviteit van de bronchi”. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* **108**, 933 (1964).
- ERDMANN, G.: „Allergie-Probleme ins Kinderalter”. Leipzig 1961.
- ERIKSSON-LIHR, Z.: „Special features in allergy in children”. *Acta Allerg.* **8**, 289 (1958).
- FANCONI, G. und A. WALLGREN: „Lehrbuch der Paediatric”. Basel, 1961.
- FLETCHER, C. M., P. C. ELMES, A. S. FAIRBAIRN and C. H. WOOD: „The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population”. *Brit. Med. J.* **II**, 257 (1959).
- FLETCHER, C. M.: „Definition and classification of Bronchitis, Asthma and Emphysema”. in: *Bronchitis, an International Symposium*. Ed. by N. G. M. Orie and H. J. Sluiter. p. 273, Assen (1961).
- FRANDSEN, S.: „Bronchial asthma among schoolchildren in Copenhagen”. *Acta Allerg.* **12**, 341 (1958).
- FRANSEN, M. G. C.: „Enige aspecten van de sinusitis maxillaris chronica purulenta”. Diss. Leiden 1956.
- FRANSEN, M. G. C.: „Het voorkomen van allergie onder studenten”. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* **101**, 847 (1957).
- FRY, D. L., W. W. STEAD, R. V. EBERT, R. I. LUBIN and H. S. WELLS: „The measurement of intraoesophageal pressure and its relationship to intrathoracic pressure”. *J. of Lab. and Clin. Med.* **40**, 664 (1952).
- FULLER, C. B. S.: „Asthma in childhood”. *Brit. Med. J.* **II**, 636 (1952).
- GEUBELLE, F.: „Technics and methods for the testing of the pulmonary function in children”. *Maandschr. v. Kindergen.* **32**, 44 (1964).

- GRANT, G.: „Asthma among the undergraduates at the University of Wales”. *Acta Allerg.* **11**, 37 (1957).
- GROEN, J., N. G. M. ORIE, J. H. P. JONXIS, G. J. HUET, J. E. C. SCHOOK, J. BASTIAANS en F. DOELEMEN: „Enkele beschouwingen over de tegenwoordige stand van het astma vraagstuk”. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* **101**, 104 (1957).
- GROEN, J.: „Psychosomatische aspecten van astma bronchiale”. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* **97**, 1946 (1953).
- GROLLMAN, A.: „Pharmacology and therapeutics”. Philadelphia 1960.
- GROSVELD, J. C. M., R. VOORHORST, J. DE VRIES en J. P. KUIPER: „Ontwikkeling van atopische factoren bij het constitutioneel eczeem”. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* **107**, 1218 (1963).
- HEISSEN, F.: „Zur Frage der Erbllichkeit vagotonisch bedingter Krankheiten”. *München. Med. Woch.* **67**, 1406 (1920).
- HERXHEIMER, H.: „Induced Asthma in Man”. *The Lancet* **I**, 1337 (1951).
- HIGGINS, I. T. T.: „Respiratory symptoms, bronchitis and ventilatory capacity in a random sample of an agricultural population”. *Brit. Med. J.* **II**, 1198 (1957).
- HIGGINS, I. T. T., P. D. OLDHAM, A. L. COCHRANE and J. C. GILSON: „Respiratory symptoms and pulmonary disability in an industrial town”. *Brit. Med. J.* **II**, 904 (1956).
- HILL, L. W.: „Immunologic altered skinreactivity in nonatopic persons”. *J. of Allergy* **11**, 170 (1940).
- HITCHENS, R. A. N. and A. ROOK: „Social importance of allergic diseases”. *Proceedings First International Congress for Allergy*, Basel, 1952.
- HUET, G. J.: „De genetische structuur van asthma bronchiale bij kinderen”. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* **108**, 1260 (1964).
- HUET, G. J.: „Het verband tussen dauwworm, debuutleeftijd en eosinophilie bij astma van kinderen en jeugdige personen”. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* **103**, 2587 (1959).
- ISRAELS, A. A.: „Asthma Bronchiale. Etterige (bacteriële) bronchitis en het endocriene systeem”. *Diss. Groningen*. 1952.
- Jaarverslag Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen. (1959 t/m 1962).
- JACOBY, N. M.: „Dysekpnoe”. *The Lancet* **I**, 632 (1964).
- JAMAR, J. M. (ed): „International textbook of allergy”. Oxford 1959.
- KRAEPELIEN, S.: „Respiratory studies in asthmatic children during symptom-free periods”. *Diss. Stockholm* 1959.
- KEMP, T.: „Arvelighedslaere”. p. 285. Kopenhagen 1943.
- KOCH, E.: „Auswirkung der Kochsalz- und Corticosteroidzufuhr auf die Schweiß-electrolytkonzentration bei Gesunden und Mucoviscidosis-Kranken”. *Symposium Kongenitale Störungen des Wasser- und Electrolyt-Haushaltes*. Berlin 1961.
- KOURILSKY, R., D. BRILLE, G. DECROIX, C. HATZFELD, S. KOURILSKY, S. DESAUTELS, J. C. HINGLAIS, D. HUREZ et S. WITCHITZ: „Bronchorrhées chroniques et troubles de ventilation”. *J. Franc. Med. Chir. Thorac.* **12**, 249 (1958).
- LENZ, W.: „Medizinische Genetik”. Stuttgart 1961.
- LISTER, W. A.: „Asthma, chronic bronchitis and emphysema”. *The Lancet* **II**, 733 (1955).
- LÖWENBERG, A.: „Causes of coughing in a Groningen general practise”. *Diss. Groningen* 1959.

- MARRIAN, VALERIE: „Management of children with asthma”. Maandschr. v. Kindergen. **32**, 63 (1964).
- MEAD, J., M. B. MCILROY, N. J. SELVERSTONE and B. C. KRIETE: „Measurement of intraoesophageal pressure”. J. of Appl. Physiol. **7**, 491 (1955).
- MORONEY, M. J.: „Facts from Figures”. p. 341. London 1954.
- MORRISON SMITH, J.: „Prevalence and natural history of asthma in schoolchildren”. Brit. Med. J. **I**, 711 (1961).
- MULDER, J.: „Bacteriële bronchitis en haar anti-bacteriële behandeling”. Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied, 2e serie, deel VII, p. 1 Amsterdam, 1952.
- MULDER, J.: „Haemophilus influenzae als ubiquitaire verwekker van etterige bronchitis”. Diss. Groningen 1937.
- NELSON, WALDO E.: „Textbook of pediatrics”. Philadelphia 1959.
- NEWELL, G. R. and L. I. SWAFFORD: „Epidemiology of asthma in children, with particular reference to wind speed and wind direction”. Pediatrics **31**, 134 (1963).
- OGILVIE, A. G. and D. J. NEWELL: „Chronic Bronchitis in New Castle-upon-Tyne”. Edinburgh 1957.
- OGILVIE, A. G.: „Frequency of chronic bronchitis in Europe and the U.S.A.”. Bronchitis. An International Symposium. Ed. by N. G. M. Orie and H. J. Sluiter. p. 83. Assen 1961.
- ORIE, N. G. M.: „The host factor in bronchitis”. Bronchitis. An International Symposium. Ed. by N. G. M. Orie and H. J. Sluiter. p. 43. Assen 1961.
- ORIE, N. G. M., H. J. SLUITER, K. DE VRIES en G. J. TAMMELING: „Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen”. Ned. Tijdschr. v. Gen. **105**, 2136 (1961).
- ORIE, N. G. M., E. HUIZINGA, A. A. ISRAËLS, E. E. M. GEELEN en H. J. SLUITER: „Over bronchiëctasieën”. Geneeskundige bladen **46**, 5 (1953).
- OSWALD, N. C. and J. FRY: „Diseases of the respiratory system”. Oxford 1962.
- PESHKIN, M. M.: „Asthma in children IV”. Am. J. Dis. Childh. **36**, 89 (1928).
- PETIT, J. M., J. MELON et G. MILIC-EMILI: „Interêt de la mesure de la pression endo-alvéolaire pour la détermination des résistances des voies respiratoires au débit aérien”. Int. Arch. Allergy **16**, 17 (1960).
- QUARLES VAN UFFORD, W. J.: „Quelques recherches préliminaires sur des questions sociogéographiques concernant l'asthme bronchique dans les Pays-Bas”. Proceedings First International Congress for Allergy, Bazel 1952.
- ROWE, A. H.: „Clinical Allergy, Manifestations, Diagnosis and Treatment”. Philadelphia 1937.
- ROWNTREE, L. G., K. H. MCGILL and T. J. EDWARDS: „Causes of rejection and the incidence of defects among 18 and 19 years old selective service registrants”. J. Am. Med. Ass. **123**, 181 (1943).
- SAMTER, M.: „Asthma bronchiale und Histaminempfindlichkeit”. Zeitschr. Ges. Exp. Med. **89**, 24 (1933).
- SARVAN, M., D. MILETIC et B. BOGDANOV: „Analyses des cas d'asthme chez les enfants hospitalisés au cours des dix dernières années”. Arch. Franç. de Pédiatrie **17**, 205 (1960).

- SCADDING, J. G.: „Meaning of diagnostic terms in broncho-pulmonary disease”. *Brit. Med. J.* **II**, 1425 (1963).
- SCADDING, J. G. in: „Diseases of the chest”. (Ed. Marshall and Perry). Vol. I, p. 56, 1952.
- SCHADE, H.: „Allergische Krankheiten” in: „Humangenetik. Ein kurzes Handbuch in fünf Bänder”. (Red.: P. E. Becker). Stuttgart 1964.
- SCHAYER, R. W. and O. H. GANLEY: „Relationship of increased histidine decarboxylase activity to *Borderella Pertussis* vaccine sensitization of mice”. *J. of Allergy* **32**, 204 (1961).
- SCHILD, H. O., D. F. HAWKINS, J. L. MONGAR and H. HERXHEIMER: „Reaction of isolated human asthmatic lung and bronchial tissue to a specific antigen. Histamine release and muscular contraction”. *The Lancet* **II**, 376 (1951).
- SCHNYDER, U. W.: „Neurodermitis, Asthma-Rhinitis. Eine genetisch-allergologische Studie”. *Acta Genet. et Stat. Med. suppl.* vol 10 (1960).
- SCHOOK, J. E. C.: „Seasonal asthma”. *Selected Papers of the Royal Neth. Tuberc. Ass.* **7**, 72 (1963).
- SCHWARZ, M.: „Heredity in bronchial asthma”. Munksgaard 1952.
- SHELDON, W.: „Diseases of Infancy and Childhood”. London 1951.
- SICÉ, J.: „General Pharmacology”. Philadelphia. 1962.
- SNEDECOR, G. W.: „Statistical methods”. Iowa, U.S.A. 1959.
- SPAIN, W. C. and R. A. COOKE: „Studies in specific hypersensitiveness”. *J. Immunol.* **9**, 521 (1924).
- STERN, C.: „Principles of Human Genetics”. San Francisco-London (1960).
- STOKVIS, B.: „Psychosomatic aspects and psychotherapy in allergic diseases”. in: *International Textbook of Allergy*. (Ed.: J. M. Jamar) Oxford 1959.
- STORSTEIN, O., A. S. FIELD, R. MASSUMI and F. D. GRAY: „Airway resistance and lungcompliance. The effect of histamine and hyper-ventilation in normal subjects and patients with chronic lungdisease”. *The Yale J. Biol. and Med.* **31**, 387 (1959).
- STUART-HARRIS, C. H. and F. HANLEY: „Chronic bronchitis, emphysema and cor pulmonale”. Bristol 1957.
- TAMMELING, G. J.: „Standard values for lungvolumes and ventilatory capacity of sanatorium patients”. *Selected Papers I*, 65 (1961).
- TAMMELING, G. J., J. T. GOEI and K. DE VRIES: „Objective assessment of bronchial obstruction caused by histamine inhalation”. *Proceedings of the Tuberculosis Research Council (Netherlands)* **48**, 1 (1961).
- TIFFENEAU, R.: „Examen pulmonaire de l' asthmatique”. p. 55. Parijs 1957.
- TIFFENEAU, R.: „L'hyperexcitabilité acétylcholinique du poumon”. *La Presse Medicale* **63**, 227 (1955).
- TIPS, R. L.: „A study of the inheritance of atopic hypersensibility in man”. *Am. J. Hum. Genetics* **6**, 328 (1954).
- TROELSTRA, J. A.: „Besmetting met *ascaris lumbricoides* L, in het bijzonder bij kinderen”. Diss. Groningen 1956.
- VEENING, G. J. J.: „Waarnemingen over het aantal eosinophile granulocyten in het bloed bij astmatici en normalen”. Diss. Groningen 1958.
- VOGEL, F.: „Die genetische Grundlage der atopischen Erkrankungen ins besondere der atopischen Dermatitis”. Kongressband des 5. Europäischen Allergiekongresses. Basel 1962.
- VOORHORST, R. en H. VAREKAMP: „Het atopische syndroom op de kinderleeftijd”. *Maandschr. voor Kindergen.* **31**, 221 (1963).

- DE VRIES, K.: Discussie over „The physiopathology of chronic bronchitis” in Bronchitis, an International Symposium. Ed. by N. G. M. Orie and H. J. Sluiter. p. 221, Assen 1961.
- DE VRIES, K., G. J. TAMMELING en N. G. M. ORIE: „De hyperreactiviteit van de luchtwegen bij asthma bronchiale en chronische bronchitis”. Ned. Tijdschr. v. Gen. **106**, 2295 (1962).
- DE VRIES, K., J. T. GOEI, H. BOOY-NOORD and N. G. M. ORIE: „Changes during 24 hours in the lungfunction and histaminehyperactivity of the bronchial tree in asthmatic and bronchitic patients”. Int. Arch. Allergy **20**, 93 (1962).
- DE VRIES, K., H. BOOY-NOORD, J. T. GOEI, N. J. GROBLER, H. J. SLUITER, G. J. TAMMELING and N. G. M. ORIE: „Hyperreactivity of the Bronchial Tree to Drugs, Chemical and Physical Agents”. Bronchitis II, an International Symposium. Ed. by N. G. M. Orie and H. J. Sluiter. p. 167. Assen 1964.
- WAKSMAN, B. H. in: „The normal cell and its response to allergic stimuli”. Report of the 39th Ross Conference on Pediatric Research. Ohio 1961.
- VAN DER WAL, A. M.: „Chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) als voorwaarde voor het ontstaan van het bronchuscarcinoom”. Diss. Groningen 1964.
- WELLER, A.: Diss. Groningen 1965 (ter perse).
- WIENER, A. S., I. ZIEVE and J. H. FRIES: „The inheritance of allergic disease”. Ann. Eugenetics **36**, 89 (1936).
- WILLIAMS, D. A.: „Social importance of allergic diseases”. Proceedings First International Congress for Allergy, Bazel 1952.
- DE WIT, G.: „De verstopte neus”. Ned. Tijdschr. v. Gen. **108**, 193 (1964).
- ZUIDERWEG, A.: „Over het voorkomen van astma (CARA) in een huispractijk in Zuid-Oost Groningen”. Diss. Groningen 1962.



BEKNOPTE VRAGENLIJST VOOR DE STUDIE VAN  
CHRONISCHE BRONCHITIS EN LONGEMFYSEEM (1962)

Samengesteld door de werkgroep „bronchitis en emfyseem” van de Hoge Autoriteit van de E.G.K.S., volgens de Engelse vragenlijst van de Medical Research Council (1960).

Plaats van het onderzoek ..... Dossier No. ....

Datum onderzoek    jaar    maand    dag

Naam : .....

Geboortedatum    jaar    maand    dag

Leeftijd ..... Geslacht .....

Voornamen .....

Adres .....

.....

Andere gegevens:

Huisarts:

School:

Bereid mee te werken aan verder onderzoek: ja/nee.

HOESTEN

Hoest Uw kind 's winters gewoonlijk ('s morgens) bij het opstaan?

Doet Uw kind dit 's zomers?

Hoest Uw kind 's winters gewoonlijk overdag of 's nachts?

Hoest Uw kind zo vrijwel dagelijks wel drie maanden per jaar?

SPUTUM

Geeft Uw kind 's winters gewoonlijk ('s morgens) bij het opstaan fluimen op?

Doet Uw kind dit 's zomers?

Geeft Uw kind 's winters overdag of 's nachts fluimen op?

Doet Uw kind dit 's zomers?

Geeft Uw kind zo vrijwel dagelijks fluimen op, wel drie maanden per jaar?

Heeft Uw kind in de afgelopen drie jaren wel eens gedurende drie weken of meer klachten gehad over (een toename van) hoesten en opgeven van fluimen?

#### KORTADEMIGHEID

Heeft Uw kind ooit last van kortademigheid wanneer hij/zij zich op een vlak terrein moet haasten of wanneer hij/zij een lichte helling oploopt?

Heeft Uw kind ooit last van kortademigheid wanneer hij/zij met andere mensen in een normaal tempo op vlak terrein loopt?

Moet Uw kind wel eens stil staan om op adem te komen, wanneer hij/zij in zijn/haar eigen tempo op vlak terrein wandelt?

Is Uw kind wel eens kortademig na het wassen of aankleden?

Is Uw kind wel eens in rust kortademig?

#### PIEPENDE ADEMHALING

Heeft Uw kind ooit last van „piepen op de borst“?

Heeft Uw kind dit als hij/zij verkouden is?

Heeft Uw kind dit wel eens als hij/zij niet verkouden is?

Heeft Uw kind dit de meeste dagen of nachten?

#### INVLOED VAN HET WEER

Heeft het weer invloed op de ademhaling van Uw kind; bij bepaald weer hoest Uw kind dan (meer)? Geeft Uw kind dan (meer) fluimen op?

Heeft Uw kind dan (meer) last van piepen op de borst?

Is Uw kind bij dergelijk weer ook (meer) kortademig?

#### NIET TUBERCULEUZE ZIEKTEN VAN DE LUCHTWEGEN

Heeft Uw kind in de afgelopen drie jaren enigerlei ziekte van de luchtwegen gehad waardoor Uw kind de school moest verzuimen, waardoor Uw kind binnen, thuis of in bed moest blijven?

	Duur van de ziekte
	Een week Minder dan
Jaar	of meer één week

.....

.....  
 .....  
 .....

*Familie anamnese:*

# ONDERZOEK NAAR CARA BIJ KINDEREN IN GRONINGEN

Naam van het kind:  
 Geboortedatum:  
 Geslacht:  
 Adres:

Datum:  
 Dossier:

Zijn er in de familie mensen, die astma, bronchitis, eczeem of hooikoorts hebben of gehad hebben? Zo ja, wilt U dan hieronder met een kruisje aangeven wie?

Astma    Bronchitis    Eczeem    Hooikoorts

Vader  
 Moeder  
 Broer(s)  
 Zuster(s)  
 Grootmoeder (moederskant)  
 Grootvader (moederskant)  
 Grootmoeder (vaderskant)  
 Grootvader (vaderskant)

Als er meer dan één broer of zuster is, die astma, bronchitis, eczeem of hooikoorts heeft gehad, dan s.v.p. het aantal invullen.  
 Wilt U hieronder nog invullen hoeveel kinderen het gezin telt?

..... jongens  
 ..... meisjes  
 \_\_\_\_\_

Totaal .....